

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Tilo Kircher
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

REPLIZIERBARKEIT VON DYNAMIC CAUSAL MODELING
ANHAND FMRT-DATEN EINES MOTORISCHEN
PARADIGMAS

im Rahmen der Studie

„BESTIMMUNG DER RETEST-RELIABILITÄT VON FMRT- PARADIGMEN
ZUR ERFORSCHUNG DER HEMISPHÄRENLATERALISATION IM KONTEXT
INTRA- UND INTERHEMISPHÄRISCHER KONNEKTIVITÄT“

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg

vorgelegt von
Marlena Viviane Steup aus Rödgen, Giessen

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
11.06.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Andreas Jansen

1. Korreferent: Frau Prof. Dr. S. Knake

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	10
1. Einleitung	13
1.1 Methoden in den kognitiven Neurowissenschaften	13
1.2 Konnektivität	15
1.2.1 Anatomische Konnektivität	16
1.2.2 Funktionelle Konnektivität	17
1.2.3 Effektive Konnektivität	18
1.3 Dynamic Causal Modeling	19
1.3.1 Prinzip	20
1.3.2 Forschungsstand DCM	24
1.4 Vorlagestudie	27
1.5 Fragestellung	29
2. Allgemeine Methodik	31
2.1 MRT	31
2.1.1 Physikalischer Mechanismus der MRT	31
2.1.2 Der Magnetresonanztomograf	35
2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	35
2.2.1 BOLD-fMRT	35
2.3 Auswertung funktioneller fMRT-Daten	37
2.3.1 Räumliche Vorverarbeitung	38
2.3.2 Statistische Analyse	39
2.3.3 Statistische Inferenz	40
2.4 Datenanalyse mit DCM	41
3. Methoden	43
3.1 Probanden	43
3.1.1 Einschlusskriterien	43
3.1.2 Stichprobe	43
3.2 Experimentelles Design	44
3.3 MRT-Daten und Bildparameter	45
3.4 fMRT-Analyse	45
3.4.1 DCM-Analyse	47
4. Ergebnisse	53
4.1 BOLD-Aktivität	53

4.1.1 BOLD-Aktivierung bei Faustschlüssen der linken Hand	53
4.1.2 BOLD-Aktivierung bei Faustschlüssen der rechten Hand	55
4.1.3 BOLD-Aktivierung bei beidhändigen Faustschlüssen	57
4.2 Analyse mit cDCM in SPM5	63
4.2.1 Akaike's Information Criterion und Bayesian Information Criterion	63
4.2.2 Freie Energie	68
4.3 Analyse mit DCM10 in SPM8	72
5. Diskussion	77
5.1 Diskussion der Aktivierung	77
5.1.1 Aktivierung des M1, PMC und SMA	77
5.1.2 Aktivierung von V5	79
5.1.3 Aktivierungen weiterer Regionen	79
5.2 Replizierbarkeit der Aktivierung	81
5.3 Effekte der Vorverarbeitung	85
5.4 Diskussion der Konnektivitätsanalyse	87
5.4.1 Classical DCM in SPM5 und BIC/AIC	87
5.4.2 Classical DCM in SPM5 und F	89
5.4.3 DCM10 in SPM8 und F	89
5.5 Replizierbarkeit der Konnektivitätsanalyse	90
5.5.1 Replizierbarkeit der Modellselektion	91
5.5.2 Replizierbarkeit A-Matrix	92
5.5.3 Replizierbarkeit B-Matrix	94
5.6 Methodenkritik	97
5.7 Einbettung in Literatur	100
6. Zusammenfassung und Ausblick	104
7. Summary	106
8. Anhang	107
8.1 Methoden	107
8.1.1 Lokalisation der ROI auf Versuchspersonenebene	108
8.2 Ergebnisse	110
8.2.1 BOLD-Aktivierungen	110
8.2.2 SPM5 cDCM BIC, AIC	116
8.2.3 SPM5 cDCM FE	121
8.2.4 SPM8 DCM10, FE	126
8.3 Edinburgh Handedness Inventory	132
8.4 Probanden-Informationsbogen	133

Literaturverzeichnis	142
LEBENS LAUF	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Akademische Lehrer_innen	153
Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Ehrenwörtliche Erklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIC	<i>Akaike's Information Criterion</i>
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
BH	beide Hände
BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i>
BOLD	<i>Blood oxygen level dependency</i>
cDCM	<i>classical DCM</i>
DCM	<i>Dynamic Causal Modeling</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	<i>echo planar imaging</i>
ERP	<i>event related potential</i>
F	<i>Free Energy</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FoV	<i>Field of View</i>
FWR	<i>familywise error rate</i>
FDR	<i>false discovery rate</i>
GCM	<i>Granger Causality Mapping</i>
H+	Wasserstoffproton
HF	Hochfrequenz
HRF	<i>hemodynamic response function</i>
ICC	<i>intraclass correlation coefficient</i>
LFP	lokale Feldpotenziale
LH	linke Hand
M1	primärer Motorkortex
MEG	Magnetenzephalografie
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
Ncl.	Nucleus (Kern)
PET	Positronen Emissions Tomografie
PMC	Prämotorkortex
PPI	Psychophysiologische Interaktionen
ρ	Protonenrichte
RH	rechte Hand

ROI	<i>Region of Interest</i>
SEM	<i>Structural Equation Modeling</i>
SMA	supplementär motorisches Areal
SNR	<i>signal-to-noise-ratio</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
T ₁	Längsrelaxation
T ₂	Querrelaxation
TE	<i>echo time</i>
TR	<i>time to repeat</i>
V1	primärer visueller Kortex
V5	sekundärer visueller Kortex, in der Literatur auch Areal MT
vs	versus, verglichen mit, gegen

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Darstellung von Methoden der kognitiven Neurowissenschaften	S. 14
Abbildung 2	Rindenfeldgliederung nach Brodmann	S. 15
Abbildung 3	Prinzip funktioneller Konnektivität	S. 18
Abbildung 4	Beispiel für den Aufbau einer Matrice zur Beschreibung der Konnektivität	S. 21
Abbildung 5	Konjunktionsanalyse ((beidhändig gegen rechte Hand) \cap (beidhändig gegen linke Hand))	S. 28
Abbildung 6	Gewinnermodell der Konnektivitätsanalyse	S. 29
Abbildung 7	Funktionsprinzip MRT	S. 32
Abbildung 8	Strukturelle MRT-Aufnahmen des menschlichen Gehirns mit unterschiedlichen Gewichtungen	S. 34
Abbildung 9	Durchblutung des Gehirns in Ruhe- und Aktivitätsphasen	S. 36
Abbildung 10	Hämodynamische Antwortfunktion	S. 37
Abbildung 11	Grafische Zusammenfassung der funktionellen Datenauswertung mit SPM	S. 38
Abbildung 12	Zeitlicher Ablauf eines Blocks	S. 44
Abbildung 13	ROIs exemplarisch in die Darstellung des Kontrasts BH <i>vs.</i> <i>baseline</i> ($p < 0,05$, FWE-korrigiert) eingezeichnet	S. 49
Abbildung 14	Darstellung der intrinsischen Konnektivität	S. 50
Abbildung 15	Die vier aufgestellten Konnektivitätsmodelle	S. 51
Abbildung 16	Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts LH <i>vs.</i> <i>baseline</i>	S. 54
Abbildung 17	Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts RH <i>vs.</i> <i>baseline</i>	S. 56

Abbildung 18	Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts BH <i>vs.</i> <i>baseline</i>	S. 58
Abbildung 19	Darstellung der Conjunction Analyse BH <i>vs.</i> LH \cap BH <i>vs.</i> RH	S. 60
Abbildung 20	Aktivierung von SMA unter den drei Bedingungen	S. 60
Abbildung 21	Darstellung der Conjunction Analyse BH <i>vs.</i> LH \cap BH <i>vs.</i> RH	S. 60
Abbildung 22	Aktivierung der Vermis cerebelli unter den drei Bedingungen	S. 61
Abbildung 23	Darstellung der Conjunction Analyse BH <i>vs.</i> LH \cap BH <i>vs.</i> RH bei Verwendung eines Glättungsfilters von 4 mm	S. 61
Abbildung 24	Aktivierung von SMA unter den drei Bedingungen bei Verwendung eines Glättungsfilters von 4 mm	S. 62
Abbildung 25	Darstellung der Conjunction Analyse BH <i>vs.</i> LH \cap BH <i>vs.</i> RH bei Verwendung eines Glättungsfilters von 4 mm	S. 62
Abbildung 26	Aktivierung der Vermis Cerebelli unter den drei Bedingungen bei Verwendung eines Glättungsfilters von 4 mm	S. 63
Abbildung 27	Intrinsische Aktivität (A-Matrix) von Modell 1	S. 64
Abbildung 28	Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung LH (B-Matrix Modell 1)	S. 66
Abbildung 29	Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung RH (B-Matrix Modell 1)	S. 67
Abbildung 30	Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung BH (B-Matrix Modell 1)	S. 68
Abbildung 31	Intrinsische Aktivität (A-Matrix) von Modell 4	S. 69

Abbildung 32	Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung LH (B-Matrix Modell 4)	S. 70
Abbildung 33	Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung RH (B-Matrix Modell 4)	S. 71
Abbildung 34	Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung BH (B-Matrix Modell 4)	S. 72
Abbildung 35	Intrinsische Aktivität (A-Matrix) von Modell 2	S. 73
Abbildung 36	Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung LH (B-Matrix Modell 1)	S. 74
Abbildung 37	Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung RH (B-Matrix Modell 1)	S. 75
Abbildung 38	Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung BH (B-Matrix Modell 1)	S. 76
Abbildung 39	Funktionsschleife Motorik	S. 80
Abbildung 40	Darstellung BOLD-Aktivität der <i>Conjunction</i> – Analyse (LH <i>vs. baseline</i>) \cap (RH <i>vs. baseline</i>)	S. 110
Abbildung 41	Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts RH <i>vs.</i> LH	S. 112
Abbildung 42	Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts LH <i>vs.</i> RH	S. 113
Abbildung 43	Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts LH + RH <i>vs. baseline</i>	S. 114

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Gruppenmaxima für die Definition der ROIs	S. 48
Tabelle 2	Hauptaktivierungen und MNI-Koordinaten der lokalen Maxima des Kontrasts LH <i>vs. baseline</i>	S. 55
Tabelle 3	Aktivierte Hirnareale und lokale Maxima des Kontrasts RH <i>vs. baseline</i>	S. 57
Tabelle 4	Aktivierte Hirnareale und lokale Maxima des Kontrasts BH <i>vs. baseline</i>	S. 59
Tabelle 5	Gruppen-Bayes-Faktoren von Modell 1 in Beziehung zu den drei weiteren untersuchten Modellen	S. 64
Tabelle 6	<i>Exceedance probability</i> aller 4 Modelle	S. 68
Tabelle 7	<i>Exceedance probability</i> aller 4 Modelle DCM 10 SPM8	S. 72
Tabelle 8	Gegenüberstellung der BOLD-Aktivität der Kontraste LH <i>vs. baseline</i> \cap RH <i>vs. baseline</i> , RH <i>vs.</i> LH und LH <i>vs.</i> RH	S. 82
Tabelle 9	Ergebnisse A-Matrix	S. 92
Tabelle 10	Ergebnisse B-Matrix Bedingung links	S. 94
Tabelle 11	Ergebnisse B-Matrix Bedingung rechts	S. 95
Tabelle 12	Ergebnisse B-Matrix Bedingung beide	S. 96
Tabelle 13	Maxima der ROI auf Einzelversuchspersonenebene	S.108
Tabelle 14	<i>Conjunction</i> – Analyse (LH <i>vs. baseline</i>) \cap (RH <i>vs. baseline</i>)	S.111
Tabelle 15	RH <i>vs.</i> LH	S.113
Tabelle 16	LH <i>vs.</i> RH	S.114
Tabelle 17	LH + RH <i>vs. baseline</i>	S.115
Tabelle 18	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 1, BIC, AIC Bedingung LH	S.117
Tabelle 19	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 1, BIC, AIC	S.118

	Bedingung LH	
Tabelle 20	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 1, BIC, AIC Bedingung RH	S.119
Tabelle 21	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 1, BIC, AIC Bedingung BH	S.120
Tabelle 22	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, C-Matrix Modell 1, BIC, AIC	S.121
Tabelle 23	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, A-Matrix Modell 4, FE	S.122
Tabelle 24	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 4, FE, Bedingung LH	S.123
Tabelle 25	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 4, FE, Bedingung RH	S.124
Tabelle 26	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 4, FE, Bedingung BH	S.125
Tabelle 27	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, C-Matrix Modell 4, FE	S.126
Tabelle 28	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, A-Matrix Modell 1, FE	S.127
Tabelle 29	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix, Bedingung LH, Modell 1, FE	S.128
Tabelle 30	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix, Bedingung RH, Modell 1, FE	S.129

Tabelle 31	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix, Bedingung BH, Modell 1, FE	S.130
Tabelle 32	Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, C-Matrix Modell 2, FE	S.131

1. EINLEITUNG

Dynamic Causal Modeling (DCM) ist eine Methode zur hypothesengeleiteten Testung von Konnektivitätsmodellen anhand von fMRT-Daten. Die vorliegende Arbeit untersucht die Replizierbarkeit der Studie *Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM* von Grefkes et al. (2008). Im Folgenden werden zunächst unterschiedliche Methoden der kognitiven Neurowissenschaften vorgestellt. Außerdem wird das Prinzip Konnektivität und dessen Untersuchung im menschlichen Gehirn erläutert.

1.1 Methoden in den kognitiven Neurowissenschaften

In den kognitiven Neurowissenschaften gibt es von der funktionellen Bildgebung bis hin zu elektrophysiologischen Techniken eine Vielzahl an Methoden. Sie erlauben Untersuchungen von Fragestellungen auf unterschiedlicher Ebene mit dem gemeinsamen Ziel das (menschliche) Gehirn verstehen zu lernen (Baars, 2013; Karnath, 2012). Dabei unterscheiden sich die Methoden sowohl hinsichtlich ihrer Invasivität als auch hinsichtlich ihrer zeitlichen und räumlichen Auflösung (s. Abb. 1).

Elektrophysiologische Verfahren wie EEG (Elektroenzephalografie) und MEG (Magnetenzephalografie) messen nicht-invasiv in hoher zeitlicher Auflösung die Summation von postsynaptischen Membranpotentialen von Neuronen bzw. die durch diese Ströme ausgelöste Magnetfeldschwankungen (Büchel et al., 2012). Zur Datenanalyse von MEG und EEG Daten werden häufig ereigniskorrelierte Potentiale (EKP bzw. ERP *event-related potential*) verwandt, die gemessene Daten in Verhältnis zu einem Stimulus setzen.

Durch Untersuchung von Hirnläsionen und der damit einhergehenden Funktionsausfällen lassen sich Funktionen bestimmten Hirnregionen zuordnen.

Mittels TMS (Transkranieller Magnetstimulation) können durch außerhalb des Schädels erzeugte Magnetfelder gezielt einzelne Hirnregionen der oberflächennahen Gehirnregionen aktiviert werden und das darauf folgende Ereignis gemessen werden (z.B. Zucken eines Fingers bei Stimulation der entsprechenden motorischen Hirnregion).

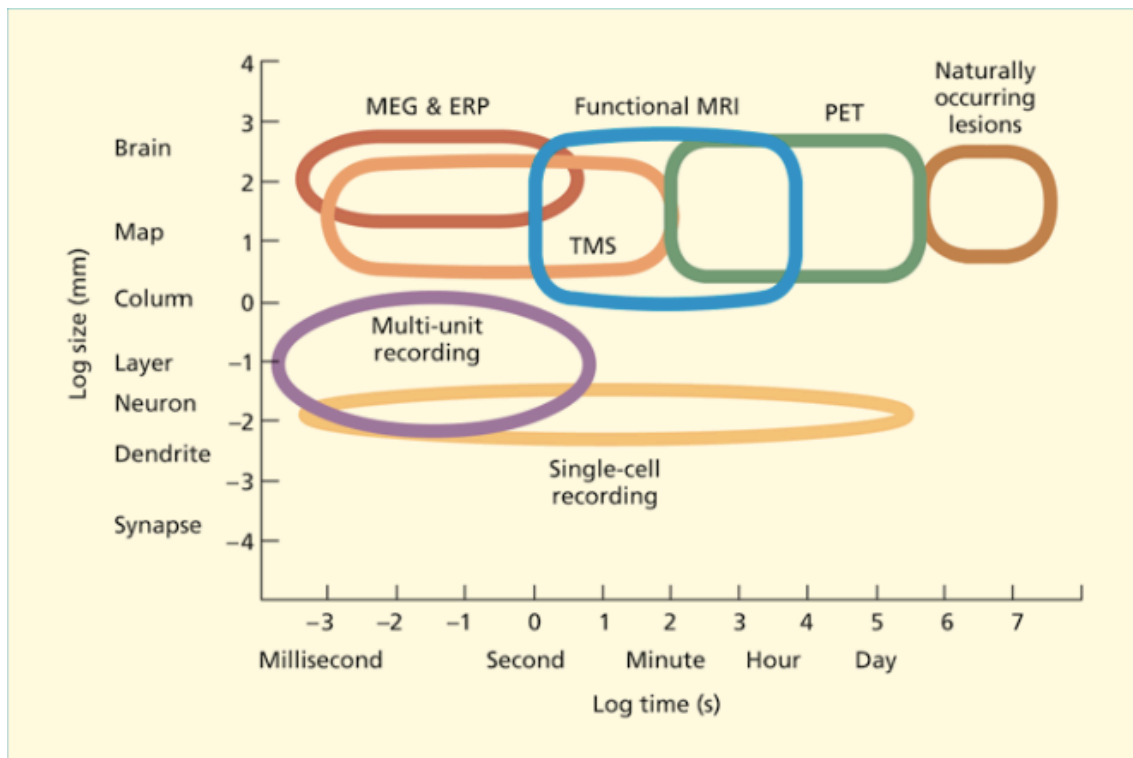


Abbildung 1: Darstellung von Methoden der kognitiven Neurowissenschaften bezüglich räumlicher- (y-Achse) bzw. - zeitlicher (x-Achse) Auflösung (Ward, 2017)

Weiterhin können mittels Elektrodenimplantation Aktionspotenziale von Neuronen oder Neuronengruppen erfasst und Mikrostimulationen ausgelöst werden. In Tierexperimenten lassen sich auf diese Weise zeitlich und räumlich hoch aufgelöst Neuronen (-gruppen) erforschen (Karnath, 2012).

Vor der Einführung funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) konnte neuronale Aktivität im menschlichen Gehirn nur unter Einsatz von Radioaktivität mittels Positronenemissionstomografie (PET) örtlich präzise lokalisiert werden. Um neuronale Aktivität im Gehirn mittels PET darzustellen, wird mit ^{15}O (Radioisotop mit kurzer Halbwertszeit) markiertes Wasser vor der Untersuchung venös injiziert. Die Steigerung des Blutflusses in aktivierten Hirnregionen führt zu einer Konzentration des Radioisotops, dessen Zerfall detektiert werden kann. Die Einführung von funktioneller Magnetresonanztomografie um 1990 erweiterte die Möglichkeiten von Untersuchungen in den kognitiven Neurowissenschaften immens: Nun wurde es möglich neuronale Aktivität nicht invasiv und ohne Strahlenbelastung in hoher räumlicher Auflösung darzustellen, sodass große Probandenzahlen untersucht werden konnten. 1982 zeigten Thulborn et al. (1982), dass das MR-Signals einer Blutprobe vom Oxygenierungsgrad des Hämoglobins abhängig ist (Ward, 2017). Dies wird in der funktionellen Magnetresonanztomografie

verwandelt: Wird eine Hirnregion aktiv, so steigert sich ihre Durchblutung. Der Gehalt an oxygeniertem Hämoglobin in der aktivierten Region nimmt also zu. Dies führt zu einer Verstärkung des MR-Signals. Mittels fMRT können auf diese Weise Veränderungen in der neuronalen Aktivität von Hirnregionen untersucht werden.

1.2 Konnektivität

Im 19. Jahrhundert begann in der Wissenschaft der Diskurs zwischen spezifischer Lokalisierung von Gehirnfunktionen, der funktionellen Segregation und ihren Verbindungen, der funktionellen Integration (Friston, 2011). Obwohl beide Konzepte plausibel miteinander vereinbar sind, wurde zunächst der Schwerpunkt auf das Erforschen der funktionellen Segregation gelegt, z.B. durch die Entdeckung der unterschiedlichen Sprachzentren, Broca und Wernicke, durch die beiden Ärzte Paul Broca und Carl Wernicke im 19. Jahrhundert und die Anfang des 20. Jahrhunderts publizierten anatomischen Karten von Korbinian Brodmann (siehe Abbildung 2).

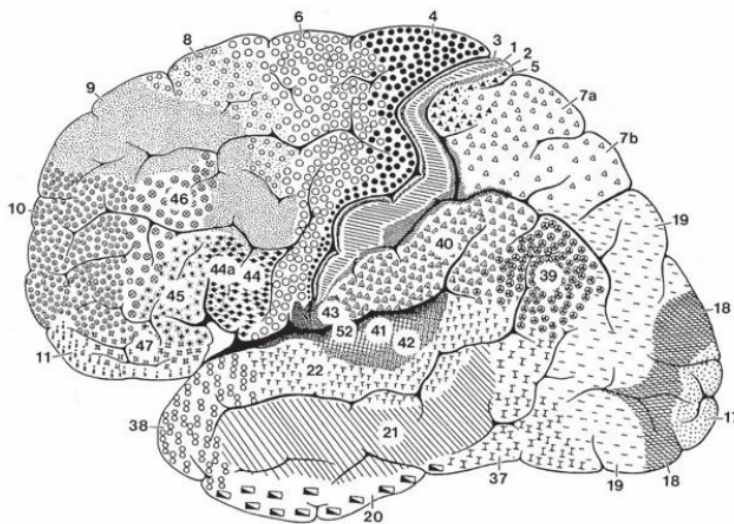


Abbildung 2: Rindenfeldgliederung nach Brodmann. Die Gliederung der Hirnrinde in 52 Areale erfolgte nach histologischen Gesichtspunkten (Abbildung entnommen aus (Trepel, 2012)).

Heute ist die Sicht der rein funktionellen Segregation ohne eine funktionelle Integration veraltet. Vielmehr wird das Augenmerk in den Neurowissenschaften nun auf systemtheoretische Konzepte zur Funktionsweise des Gehirns mit Schwerpunkt auf die Konnektivität zwischen den einzelnen Elementen des Systems gelegt (McIntosh, 2000). Konnektivität beschreibt also die Verbindung zwischen unterschiedlichen

informationsverarbeitenden Einheiten des Gehirns. Erst dadurch ist es dem Gehirn möglich unterschiedlich lokalisierte Einzelfunktionen zu integrieren (Schneider and Fink, 2007).

Konnektivität wird auf verschiedenen Ebenen (anatomisch, funktionell, effektiv) untersucht und beschrieben, die im Folgenden erläutert werden.

1.2.1 Anatomische Konnektivität

Als anatomische Konnektivität wird das Vorhandensein von axonalen Verbindungen zwischen zwei Regionen des Gehirns bezeichnet (Schiepek and Aichhorn, 2011).

Axonale Konnektivität beschreibt die Anzahl der Axone, die von einer Region X zu einer Region Y und umgekehrt verlaufen. Für nicht-humane Primaten wurde die axonale Konnektivität zu großen Teilen über Injektion von Tracer-Farbstoffen erfasst (Felleman and Van Essen, 1991). Beim Menschen können diese Untersuchungen aufgrund der Invasivität des Verfahrens nicht durchgeführt werden, sodass nur makroanatomische Konnektivität im menschlichen Gehirn untersucht werden kann (Schiepek and Aichhorn, 2011). Diese ist weniger spezifisch als axonale Konnektivität und bezeichnet Faserverbindungen zwischen einer Region X zu einer Region Y (und umgekehrt). Zunächst wurde axonale Konnektivität durch histologische Faserungspräparationen untersucht (Schiepek and Aichhorn, 2011). Mittlerweile kann sie durch diffusionsgewichtete MRT (DTI, *diffusion tensor imaging*) am lebenden Menschen erforscht werden. DTI gibt Aufschluss über die Lage und Richtung von vorhandenen Faserbahnen mit einer Auflösung von wenigen Millimetern. Für weitere Informationen über DTI soll an dieser Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen werden (Behrens and Johansen-Berg, 2005; Johansen-Berg and Rushworth, 2009; Parker et al., 2002).

Bei der Bewertung struktureller Konnektivität muss beachtet werden, dass diese konstant mikroskopischen und makroskopischen Veränderungen unterworfen ist, sodass es kein statisches Modell struktureller Konnektivität geben kann. Des Weiteren sagen quantitative Informationen über eine strukturelle Verbindung nicht notwendiger Weise etwas über ihre Effektivität und Bedeutung aus (Adachi et al., 2012; Honey et al., 2009). Strukturelle Konnektivität allein reicht daher nicht aus die Funktionsweise des Gehirns zu

verstehen, sie schafft jedoch eine anatomische Grundlage für weitergehende Untersuchungen (Friston, 2011).

1.2.2 Funktionelle Konnektivität

Funktionelle Konnektivität bezeichnet den zeitlichen Zusammenhang zwischen räumlich getrennten Prozessen im Gehirn (Schneider, 2013).

Untersuchungsmethoden wie das fMRT erlauben über indirekte Signale (in diesem Falle die Blutflussantwort, auch BOLD (*blood oxygen level dependency*) - Antwort, funktionelle Konnektivitäten zu berechnen. Dies geschieht über korrelationsbasierte Ansätze (Calhoun et al., 2001; Schiepek and Aichhorn, 2011; Schneider, 2013). Dabei wird das BOLD-Signal in zeitlich und räumlich unabhängige Komponenten zerlegt. Regionen mit einem ähnlichen zeitlichen Ablauf ihrer BOLD-Antworten finden sich in der gleichen Komponente wieder und weisen dementsprechend eine funktionelle Konnektivität auf. Allerdings sind indirekte Signale (hier die BOLD-Antwort) für neuronale Aktivierungen nicht für alle Gehirnregionen in ihrer Intensität gleich. Daher lässt das Vorhandensein oder nicht Vorhandensein korrelierter Messdaten keine Rückschlüsse auf die tatsächliche funktionelle Konnektivität zu (Schiepek and Aichhorn, 2011).

Abgesehen von gerade genanntem Kritikpunkt, kann funktionelle Konnektivität nur signifikante Korrelationen zwischen unterschiedlichen Stadien der Aktivierung verschiedener Hirnregionen beschreiben. Daraus können jedoch keine Schlussfolgerungen zu dem tatsächlichen Mechanismus dieser Verbindungen gezogen werden (Friston, 2011) (siehe Abbildung 3).

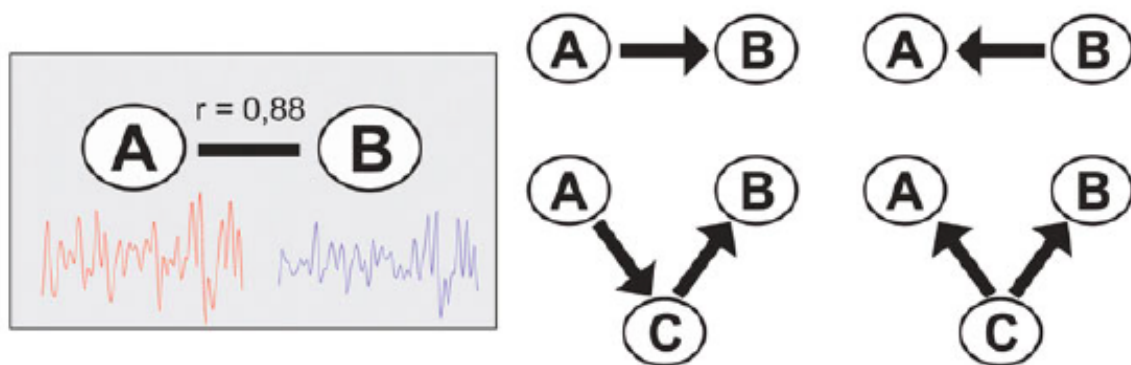


Abbildung 3: Prinzip funktioneller Konnektivität: Die Korrelation von Aktivierungsmuster zweier Regionen A und B (links). Der Kopplungsmechanismus hinter Korrelationen von Aktivierungen zwischen zwei Regionen A und B kann sehr unterschiedlich ausfallen (*rechts*). Diese Mechanismen von Korrelationen werden mittels funktioneller Konnektivität nicht dargestellt. (Abbildung entnommen aus Schneider (2013))

1.2.3 Effektive Konnektivität

Als kausales Konzept von Konnektivität beschreibt effektive Konnektivität den Einfluss eines Neuronensystems auf ein anderes (Friston, 1994).

Der kausale Zusammenhang zwischen zwei Aktivierungen im menschlichen Gehirn kann nicht direkt gemessen werden, da es in vivo nicht möglich ist humane Neurone zu markieren und zu beobachten. Daher müssen mathematische Annäherungen verwendet werden, die so exakt wie möglich den Zusammenhang zwischen gemessenen Signalen und neuronalen Aktivierungen beschreiben können. So gut wie allen etablierten Verfahren zur Untersuchung effektiver Konnektivität liegt eine allgemeine Statusgleichung zugrunde. Sie erklärt als mathematische Annahme die Dynamik nichtautonomer Systeme (also solcher, die im Energieaustausch mit ihrer Umwelt stehen) aus deren Struktur (Schneider, 2013).

Daten unterschiedlicher Methoden können zur Untersuchung effektiver Konnektivität verwendet werden. Im Folgenden sollen nur solche Untersuchungsansätze besprochen werden die fMRT-Daten verwenden. Für Informationen über andere Methoden, die zur Untersuchung effektiver Konnektivität verwandt werden (wie PET, EEG, MEG etc.) wird an dieser Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen (Jean Daunizeau et al., 2009; Friston, 2011; Kiebel et al., 2009).

Zur Untersuchung effektiver Konnektivität mittels fMRT gibt es erstens explorative und zweitens hypothesentestende Ansätze.

Zu den explorativen Methoden gehören die psychophysiologischen Interaktionen (*psychophysiological interactions*, PPI) und die Granger-Kausalitätskartierung (*Granger causality mapping*, GCM). Angewandt werden explorative Methoden dann, wenn die beteiligten und zu untersuchenden Hirnregionen unbekannt sind. Für Informationen zu PPI und GCM wird an dieser Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen (David et al., 2008; Friston, 2009, 2011; Schneider, 2013; Smith et al., 2011).

Der zweite Ansatz zur Untersuchung von effektiver Konnektivität sind hypothesentestende Methoden wie Strukturgleichungsmodelle (*structural equation modeling*, SEM) und *Dynamic Causal Modeling* (DCM, dynamisch-kausale Modelle). Hier werden a priori mathematische Modelle zur hypothetischen Struktur der Beeinflussung von Neuronen untereinander aufgebaut. Diese können mit gemessenen Daten verglichen werden. Erkenntnisse der strukturellen Konnektivität können bei der Wahl plausibler Erklärungsmodelle helfen (Friston, 2011). Die untersuchten Modelle sind kontextabhängig, das heißt, je nach experimenteller Bedingung können sie unterschiedlich sein (Schneider, 2013).

Dynamic Causal Modeling ist momentan der Goldstandard der hypothesentestenden Ansätze zur Untersuchung effektiver Konnektivität mittels fMRT-Daten und wird im folgenden Kapitel beschrieben.

1.3 Dynamic Causal Modeling

Dynamic Causal Modeling ist eine Methode, effektive Konnektivität zwischen Hirnregionen mittels fMRT-Daten zu bestimmen. Die Kernidee ist bei bekannten Inputs und gemessener Systemdynamik Aussagen über zu Grunde liegende Interaktionsstrukturen zu treffen (Schiepek and Aichhorn, 2011).

DCM wurden als Methode zur Konnektivitätsanalyse von 2003 von Friston et al. vorgestellt (Friston et al., 2003). Es ist als Auswertverfahren sowohl für fMRT als auch für EEG, MEG und LFP (Lokale Feldpotenziale) etabliert. Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die Anwendung für fMRT-Daten. Für Informationen zur DCM-Anwendung für andere Datensätze muss auf weiterführende Literatur verwiesen werden (Daunizeau et al., 2011; Friston, 2011; Kiebel et al., 2006, 2009).

1.3.1 Prinzip

Das Prinzip des hier angewandten bilinearen DCM ist der Vergleich von a priori aufgestellten Modellen zur Interaktionsstruktur von neuronalen Regionen anhand gemessener fMRT-Daten. Bei der Analyse der fMRT-Daten durch DCM wird berücksichtigt, dass es sich um indirekte Daten handelt (Messung der Blutflussantwort und nicht direkte Messung neuronaler Aktivität). Dies geschieht durch eine Verrechnung der aufgestellten Konnektivitätsmodelle mit einem hämodynamischen Vorwärtsmodell, welches die Blutflussantwort für die im Modell aufgestellten Regionen schätzt. Somit wird berücksichtigt, dass die Blutflussantwort in unterschiedlichen Arealen bei vergleichbarer Aktivierungsstärke unterschiedlich stark ausfallen kann (Schneider, 2013). Das hämodynamische Vorwärtsmodell beruht auf dem *Balloon-Modell* (Buxton et al., 2004). Dieses wurde seit seiner Vorstellung 1998 (Buxton et al., 1998) kontinuierlich weiterentwickelt, sodass es immer präziser die Charakteristika der Blutflussantwort des Gehirns vorhersagen kann (Obata et al., 2004; Schiepek and Aichhorn, 2011; Stephan et al., 2007).

Um nun effektive Konnektivität zu untersuchen, werden Einflussgrößen, gemessene Daten und das jeweils angenommene Interaktionsmodell in einem bilinearen Modell dargestellt (Friston et al., 2003):

$$\dot{z}_t = (A + \sum_j u_t(j)B_j) z_t + C u_t$$

Hier bezeichnet \dot{z} die Änderung des neuronalen Aktivitätszustandes zum Zeitpunkt t .

Der Vektor u_t beschreibt den Kontext (Input, die Bedingung). Dabei steht der Wert 1 für das momentane Vorhandensein einer definierten Bedingung und der Wert 0 für das momentane Nicht-Vorliegen dieser Bedingung. (j) steht für den j -sten experimentellen Input (Penny, 2012).

Die A -Matrix beschreibt die stets vorhandene, Aufgaben-unabhängige intrinsische Konnektivität. Sie ergibt sich während der gesamten Untersuchung sowohl aus dem Ruhezustand (*baseline*) als auch aus während der experimentellen Bedingungen gemessenen Daten. Definiert werden in der A -Matrix im Sinne des zu untersuchenden Modells die Selbstkopplung einer Region (also die Beeinflussung einer Region durch sich selbst), sowie die intrinsische Konnektivität unterschiedlicher Regionen miteinander (siehe AbbildungX). Für positive Rückkopplung stehen Werte größer 0, für negative

Rückkopplung stehen Werte kleiner 0, dabei kann es sowohl uni- als auch bidirektionale Verbindungen geben. Wird keine Verbindung zwischen zwei Regionen angenommen, so ist der entsprechende Wert 0. Die Selbstkopplung einer Region wird immer als negativ angegeben. Der Grund dafür ist, dass neuronale Aktivität nicht unendlich hohe Werte annehmen kann und nach dem Ende eines Inputs wieder bis zur Grundaktivität hin abnehmen muss. Daher ist der größte Eigenwert der Kopplungsparameter in der A-Matrix negativ (auch Ljapunow-Exponent genannt) (Friston et al., 2003; Schiepek and Aichhorn, 2011).

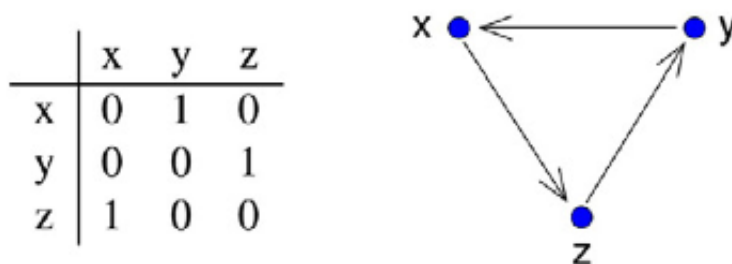


Abbildung 4: Beispiel für den Aufbau einer Matrize zur Beschreibung der Konnektivität dreier Regionen X,Y und Z (links). Die Matrize (und die damit angenommenen Verbindungen) liest sich ausgehend von der Region einer Spalte zur Region einer Zeile. In dem Modell (rechts) werden nur unidirektionale Verbindungen angenommen, für diese steht in der Matrize eine 1. Eine Selbstkopplung wird nicht angenommen, daher steht an gegebener Stelle in der Matrize eine 0. (Grafik entnommen aus (Lohmann et al., 2012).)

Die B-Matrix beschreibt die kontext-abhängige (also Aufgaben- bzw. Input-abhängige) Modulation interregionaler Verbindungen. Die Änderung des Signals in einer Region wird in Abhängigkeit von der Änderung des Signals in einer anderen Region bei einem gegebenen Kontext (Aufgabe, Input) dargestellt. Dabei ist wichtig zu beachten, dass es sich um zusätzlich zur intrinsischen Konnektivität addierte Veränderungen der Kupplungsstärke zwischen Regionen handelt.

Die C-Matrix beschreibt den Zusammenhang zwischen den in u kodierten experimentellen Bedingungen und den durch sie hervorgerufenen Signaländerungen in den beobachteten Regionen. In anderen Worten also, den Zusammenhang eines Stimulus mit dem neuronalen Zustand einer Region. Wenn ein Input nur auf eine bestimmte Region des erstellten Modells einen Einfluss hat, so wird dies in der C-Matrix wie folgt kodiert: Nur an der Stelle, die für diese eine Region steht wird ein Wert ungleich 0 angegeben (Schiepek and Aichhorn, 2011).

Um das aufgestellte bilineare Modell schätzen zu können, müssen zuerst sogenannte Priors (Annahmen) für das hämodynamische und das neuronale Modell festgelegt werden. Diese entsprechen den im Vorhinein geschätzten Modellcharakteristika ohne gemessene Daten zu berücksichtigen. Anschließend werden die Priors für die Modellschätzung mit den erhobenen Daten verglichen und verändert. Dabei ist wichtig, dass sich die Modellschätzung bei ungenauen Priors und nicht-verrauschten Daten näher an den Daten orientiert, während sie sich bei genauen Priors und stärker verrauschten Daten enger an die Priors hält (Schiepek and Aichhorn, 2011).

1.3.1.1 Priors und Modellschätzung

Für das hämodynamische Modell verwendet DCM Priors, die auf empirischen Daten basieren. Dabei können regionale Abweichungen der spezifischen Kopplung von neuronaler Aktivität und Blutflussantwort von der normalerweise angenommenen hämodynamischen Antwortfunktion berücksichtigt werden. Somit wird eine flexible und physiologische Schätzung der spezifischen regionalen Antwortfunktion möglich (Schiepek and Aichhorn, 2011).

Die für das neuronale Modell verwendeten Priors, werden auch als konservative Schrumpfungspriors bezeichnet. Dies bedeutet, dass die in der B- und C-Matrix, sowie in der A-Matrix außerhalb der Hauptdiagonalen (s.o.) angenommenen Parameter zunächst den Wert 0 zugeordnet bekommen. Dieser wird erst durch die erhobenen Daten iterativ in eine positive oder negative Richtung verschoben.

Das Ergebnis der Modellschätzung sind neuronale Kopplungsparameter. Diese sind adimensional, werden jedoch als Zeitkonstante in Hz angegeben. Wichtig ist, dass die Stärke neuronaler Kopplungsparameter nur im Verhältnis zum negativen Selbstfeedback der im Modell aufgestellten Regionen zu beurteilen ist. Dies bedeutet, dass Kopplungsparameter nicht zwischen zwei Studien, sondern nur innerhalb einer Studie und eines Modells zwischen den Probanden verglichen werden können (Schiepek and Aichhorn, 2011).

1.3.1.2 Modellvergleich

Meist gibt es viele verschiedene neuropsychologisch und biologisch plausible Modelle zu Kopplung, Kopplungsstärke und Kopplungsmodulation zwischen den untersuchten Regionen eines Experiments. Es ist möglich alle sinnvollen

Modelle aufzustellen und mittels einer Bayes'schen Modellauswahl (*Bayesian Model Selection*) miteinander zu vergleichen. Das mit der Bayes'schen Modellauswahl ermittelte beste Modell erklärt die Daten am genauesten mit möglichst geringer Anzahl an Parametern. Die Genauigkeit eines Modells ergibt sich aus den Fehlerquadratsummen der einzelnen Regionen (der Diskrepanz zwischen Modellannahme und gemessenen Daten). Die Komplexität eines Modells m geht durch die Anzahl freier Parameter p , also die Anzahl der Verbindungen zwischen den ROI (*Regions of Interest*), in die Berechnung ein (Penny, 2012; Schiepek and Aichhorn, 2011).

Um das Verhältnis von Genauigkeit zu Komplexität zu berechnen, werden das Bayes'sche Informationskriterium (*Bayesian information criterion*, BIC), das Akaike Informationskriterium (*Akaike's information criterion*, AIC) sowie die freie Energie (*free energy*, F) bestimmt.

$$\text{Log}(p_{(y|m)}) \approx$$

$$\text{BIC}(m) = \text{Genauigkeit}(m) - p/2 \log N$$

$$\text{AIC}(m) = \text{Genauigkeit}(m) - p$$

Dabei sind y die gemessenen Daten und N die Anzahl der in die Berechnung mit einfließenden Datenpunkte, also die Anzahl der Scans pro ROI.

Das BIC bevorzugt in dieser Rechnung komplexere Modelle, da mehr Gewicht auf die Genauigkeit gelegt wird, während das AIC die Anzahl freier Parameter stärker gewichtet.

Die freie Energie (F) eines Modells (m) stellt vom Prinzip her ähnlich wie AIC und BIC Genauigkeit und Komplexität in Verhältnis zueinander:

$$F(m) = \text{Genauigkeit}(m) - \text{Komplexität}(m)$$

Allerdings werden Genauigkeit und Komplexität zusätzlich zu N unter Berücksichtigung von Fehlertermen (e_y, e_θ, e_λ), Kovarianz (C_y, C_θ, C_λ), der posterioren Kovarianz (S_θ, S_λ) wie folgt definiert:

$$\text{Genauigkeit}(m) = -\frac{1}{2} e_y^T C_y^{-1} e_y - \frac{1}{2} \log |C_y| - N/2 \log 2\pi$$

$$\begin{aligned} \text{Komplexität}(m) = & \frac{1}{2} e_\theta^T C_\theta^{-1} e_\theta + \frac{1}{2} \log |C_y| - \frac{1}{2} \log |S_\theta| + \frac{1}{2} e_\lambda^T C_\lambda^{-1} e_\lambda + \frac{1}{2} \log |C_\lambda| \\ & - \frac{1}{2} \log |S_\lambda| \end{aligned}$$

Ein Hauptunterschied zu AIC und BIC ist, dass die freie Energie nicht alle zusätzlichen Verbindungen im Rahmen der Komplexität gleichermaßen *bestraft*.

Stark von dem Prior abweichende Kopplungsparameter, sowie zwei Parameter, die einen ähnlichen Effekt auf die Modellvorhersagen haben, werden härter bestraft als ein wenig vom Prior abweichender Parameter, der allein viel der Daten erklärt (Penny, 2012). Parameter die stark bestraft werden, führen also zu einem niedrigeren Wert von F.

Mithilfe von BIC oder AIC wird als Kriterium dafür, welches Modell die Daten am plausibelsten erklären kann, der Bayes-Faktor berechnet. Mit dem Bayes-Faktor werden zwei Modelle gegeneinander getestet. Das Modell mit dem größten Bayes-Faktor ist das Gewinnermodell. Ein Bayes-Faktor ≥ 20 zeigt an, dass ein Modell mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% das Gewinnermodell über das Modell ist, mit dem es verglichen wurde. Bei der Berechnung des Bayes-Faktor als natürlichen Logarithmus gilt das gleiche für einen Bayes-Faktor von 3 (Penny, 2012).

Wird F als Informationskriterium angewandt, wird statt des Bayes-Faktors die exceedance probability berechnet. Diese gibt an, wie wahrscheinlich ein Modell bei gegebenen Daten im Vergleich zu den anderen Modellen zutreffend ist (Rigoux et al., 2014; Stephan et al., 2009).

Für ausführlichere Informationen muss an dieser Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen werden (Friston et al., 2007; Kass and Raftery, 1995; Penny et al., 2003, 2010; Penny, 2012).

1.3.2 Forschungsstand DCM

Eine *Pubmed* Recherche ergibt für die Stichwörter *DCM* und *fMRI* unter Ausschluss des Begriffs *Cardiomyopathy* (Kardiomyopathie) 308 Artikel (Stand 02.11.2018). Darunter sind etwas mehr als 40 methodische Publikationen zu finden. Der andere und weit größere Anteil der Studien sind Anwendungen von DCM. Für die vorliegende Studie ist besonders der Forschungsstand zu methodischen Fragestellungen relevant. Seit Beginn der Datenerhebung in 2011 ist bezüglich der Replizierbarkeit und Reliabilität von DCM kaum geforscht worden. Nach wie vor zeigt sich bis heute die Relevanz der Untersuchung der Replizierbarkeit von DCM.

Die methodischen Arbeiten führten zu einer Erweiterung und Verbesserung der Anwendung von DCM für fMRT-Daten. Das hämodynamische Modell wurde untersucht und weiterentwickelt (Havlicek et al., 2017; Hu et al., 2016;

Riera et al., 2004; Stephan et al., 2007) und Effekte des Zeitunterschiedes der Schichtaquisition auf DCM untersucht (Kiebel et al., 2007). Weiterhin wurde DCM um nicht-bilineare Gleichungen erweitert (Smith, 2012): So ist es durch nicht-bilineare DCM möglich, Bahnungen von Verbindungen zweier Neuronengruppen durch Aktivität in einer weiteren Neuronengruppe zu untersuchen (Stephan et al., 2008). Mittels *two-state* DCM wurde die Möglichkeit eingeführt, Hirnregionen in exzitatorische und inhibitorische Subpopulationen einzuteilen und zu untersuchen (Marreiros et al., 2008). *Stochastic* DCM (sDCM) wurde entwickelt, um zufällige Fluktuationen des MR-Signals zu berücksichtigen und fMRT-Daten von Ruhezuständen (*resting-state fMRI*) auszuwerten (J Daunizeau et al., 2009; Daunizeau et al., 2012; Li et al., 2011; Sharaev et al., 2016). Alternativ können *resting-state* Daten mit *spectral* DCM ausgewertet werden (Almgren et al., 2018; Friston et al., 2014). *Spectral* DCM bietet gegenüber *stochastic* DCM insbesondere Vorteile bei der Analyse von Gruppenunterschieden (Razi et al., 2015). Mit *regression* DCM (rDCM) wird die Untersuchung von großen Netzwerken möglich, um die Konnektivität des gesamten Gehirns erforschen zu können (Frässle et al., 2017).

Ebenso sind Modellvergleich und -auswahl wichtige Aspekte methodischer Forschung zu DCM. Bereits ein Jahr nach der Einführung von DCM wurden AIC und BIC als Modellkriterien eingeführt (Penny et al., 2004). 2007 wurde die freie Energie von Friston et al. als weiteres mögliches Kriterium vorgestellt (Friston et al., 2007; Penny, 2012). Heute ist die freie Energie das Standardkriterium der aktuellen DCM-Version.

Als wichtigstes Gütekriterium einer Methode wurde die Validität von DCM für die Anwendung mit fMRT bereits in vielen Studien untersucht (Brodersen et al., 2011; Dima et al., 2009, 2010; Friston and Penny, 2003; Lee et al., 2006).

Um Ergebnisse unterschiedlicher Studien miteinander vergleichen und Ergebnisse sinnvoll interpretieren zu können, ist es allerdings vonnöten Reliabilität und Replizierbarkeit von DCM für fMRT-Daten zu untersuchen. Sind diese nicht gegeben, stellt dies die Sinnhaftigkeit aller weiteren Anwendungen von DCM in Frage. Insbesondere im Hinblick auf zukünftige Anwendungsgebiete für DCM in der klinischen Praxis muss gesichert sein, dass DCM-Daten über verschiedene Sitzungen und Zentren hinweg stabil sind. Zu Reliabilität und Replizierbarkeit von Ergebnissen bilinearer DCM sind folgende Studien publiziert worden: Schyler et al.(2009) untersuchten die Test-Retest-

Reliabilität von DCM-Ergebnissen. Dabei fanden sich mit einer Ausnahme ausreichende bis exzellente Ergebnisse der Reliabilität der ermittelten Kopplungsparameter bei visuellen und auditorischen Aufgaben. Die berechneten Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC, *intraclass correlation coefficient*) lagen im Bereich von 0.401 bis 0.918, jedoch hatte ein ICC der DCM-Analyse der auditorischen Aufgaben das Ergebnis von -0.067. Da pro Aufgabe nur ein Modell aufgestellt wurde, konnte die Reliabilität der Modellauswahl nicht untersucht werden. Die DCM-Ergebnisse zeigten außerdem eine größere Reliabilität als die Ergebnisse der neuronalen Aktivierung. Die Autoren führten dies auf die unterschiedliche Verarbeitung des BOLD Signals von DCM und dem allgemeinen linearen Modell (ALM, siehe Kapitel 2.3 Auswertung funktioneller MRT-Daten) zurück (Schuyler et al., 2010). Zur gleichen Zeit publizierten Rowe et al. (2010) eine Studie, in der sie ebenfalls die Test-Retest-Reliabilität von DCM-Ergebnissen einer motorischen Aufgabe untersuchten. Hier wurden zwar dieselben Modelle von Daten zweier unterschiedlicher Sessions als Gewinnermodelle identifiziert, die Kopplungsparameter waren allerdings nicht reliabel (Rowe et al., 2010). In der aktuellsten Studie wurde die Test-Retest-Reliabilität von cDCM anhand eines Paradigmas zur Gesichtserkennung untersucht (Frässle et al., 2016). Dabei erwies sich die Reliabilität der Bayes'schen Modellauswahl als exzellent (ICC= 0,90-0,91), die der Konnektivitätsparameter als gut (ICC= 0,63) (Frässle et al., 2016). Um herauszufinden, ob die DCM-Auswertung auch bei weniger Daten reliable Ergebnisse liefert, wurde die Reliabilität der Ergebnisse in einem zweiten Durchgang für die Analyse der ersten 8 Minuten der Messung errechnet. Auch hier zeigte sich eine zufriedenstellende Reliabilität. Gerade im Hinblick auf potentielle klinische Anwendungen ist es wichtig, dass DCM mit in der klinischen Praxis realistisch zu akquirierenden Datenmengen stabile Ergebnisse liefert (Frässle et al., 2016).

Bislang wurde noch keine Studie veröffentlicht, in der untersucht wurde, ob sich die Ergebnisse bilinearer DCM-Analysen replizieren lassen. Bernal-Casas et al. (2013) zeigte, dass Ergebnisse von sDCM über drei Scan-Zentren hinweg replizierbar waren (Bernal-Casas et al., 2013). Almgren et al. (2018) untersuchten die Reliabilität von longitudinalen *spectral* DCM Daten. Eine Untersuchung der Replizierbarkeit bilinearer DCM-Analysen wäre jedoch insbesondere für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen unterschiedlicher Forschungsgruppen von Interesse.

Die Studienlage zeigt, dass es weiterer Untersuchungen bedarf, um die Aussagefähigkeit von DCM als Methode zu überprüfen. Gerade durch die konstante Weiterentwicklung dieser Methode sollten Reliabilität und Replizierbarkeit von DCM stets neu hinterfragt und untersucht werden – insbesondere wenn DCM als Methode im klinischen Kontext etabliert werden soll.

1.4 Vorlagestudie

Um in dieser Studie die Replizierbarkeit von DCM-Ergebnissen zu untersuchen, wurde die Studie *Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM* von Grefkes et al. 2008 (Grefkes et al., 2008) als Vorlage gewählt. Grefkes et al. untersuchten die effektive (inter- und intrahemisphärische) Konnektivität von motorischen Hirnregionen während ein- und beidhändigen Faustschlüssen.

Für die Studie wurden funktionelle und strukturell-anatomische Daten von 14 rechtshändigen gesunden Probanden (8 männliche, 6 weibliche) erhoben. Im MRT-Scanner führten die Probanden nach einer Instruktion (*rechts, links* oder *beide*) auf einen visuellen Stimulus hin ganzhändige Faustschlüsse mit der jeweiligen Hand durch. Die Faustschlüsse wurden über 15 Sekunden (s) mit einer Frequenz von 1,5 Hertz (Hz) durchgeführt. Zwischen den Faustschlüssen und der folgenden Instruktion lag eine Ruhepause von 11 – 12 s Länge, sodass ein Block insgesamt 30 s dauerte. Das Paradigma beinhaltete 24 Blöcke, also wurde jede der drei Bedingungen (*rechts, links, beide*) acht Mal durchgeführt.

Zunächst wurden die Daten des als Block-Design konzipierten Experiments standardmäßig mit der Software SPM5 (*Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London*) ausgewertet, um anschließend die Konnektivität mit der in SPM5 integrierten Software classical DCM (cDCM, entspricht DCM8) zu untersuchen.

Als erster Schritt der Auswertung wurden Aktivierungen während der unterschiedlichen experimentellen Bedingungen dargestellt. Wurden Faustschlüsse mit der linken Hand durchgeführt, waren primär die motorischen Areale der rechten Hemisphäre aktiv. Wurden mit der rechten Hand Faustschlüsse durchgeführt, waren primär die motorischen Areale der linken Hemisphäre aktiv. Bei beidhändigen Faustschlüssen fanden sich Aktivierungen in den motorischen Regionen beider Hemisphären. Außerdem

wurde während beidhändigen Faustschlüssen eine verstärkte Aktivierung von SMA (supplementär motorisches Areal) im Vergleich zu einhändigen Faustschlüssen gefunden (Grefkes et al., 2008).

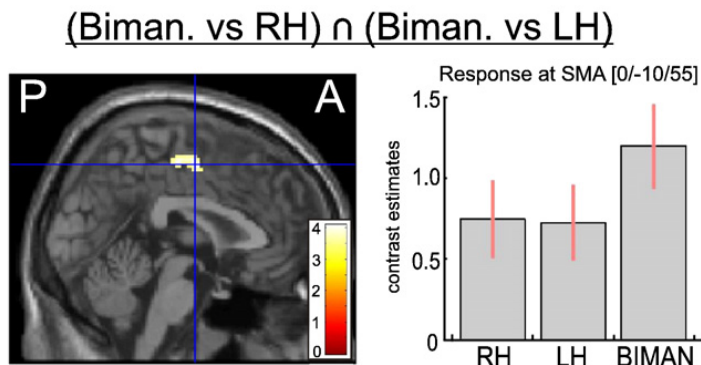


Abbildung 5: Über eine Konjunktionsanalyse ((beidhändig gegen rechte Hand) \cap (beidhändig gegen linke Hand)) wurde dargestellt, dass SMA bei beidhändigen Handbewegung ein höheres Maß an Aktivität zeigt als bei einhändigen Handbewegungen ($p < 0,05$ SVC-korrigiert). (Abbildung entnommen aus (Grefkes et al., 2008).)

Im zweiten Schritt wurde die effektive Konnektivität der motorischen Areale in DCM mit einem bilinearen Modell ausgewertet. Für das Modell wurden folgende Regionen als *Region of interest* (ROI) ausgewählt: V5 (Teil der Sehrinde, die als Region den sensorischen Input aufnimmt – in der Literatur auch häufig als Areal MT bezeichnet), M1 (primärer Motorkortex), PMC (Prämotorkortex) und SMA. Hier wurden die ROI nach individuellen Aktivierungsmaxima in der jeweiligen Region für jeden Probanden einzeln ausgewählt. Für die Verbindungen der Regionen untereinander wurden vier verschiedene biologisch plausible Modelle aufgestellt und getestet (Grefkes et al., 2008) (Darstellung der Modelle siehe Abbildung 15, Kapitel 3.4 fMRT Analyse).

Nach der Bayes'schen Modellauswahl mit AIC und BIC als Informationskriterien wurde das in Abbildung X dargestellte Konnektivitätsmodell 1 aus den möglichen Modellen sowohl über den Gruppen-Bayes-Faktor als auch über den *positive evidence ratio* als Gewinnermodell ermittelt. Modell 1 hatte im Vergleich mit den drei anderen Modellen einen *positive evidence ratio* von mindestens 13 (bei $n=14$) und war mit Gruppen-Bayes-Faktoren von $1,23 \times 10^4$ – $1,59 \times 10^{11}$ den anderen Modellen deutlich überlegen. Ab einem Bayes-Faktor von > 1 ermittelt durch AIC und BIC wurde ein Modell als Gewinnermodell angesehen (Grefkes et al., 2008).

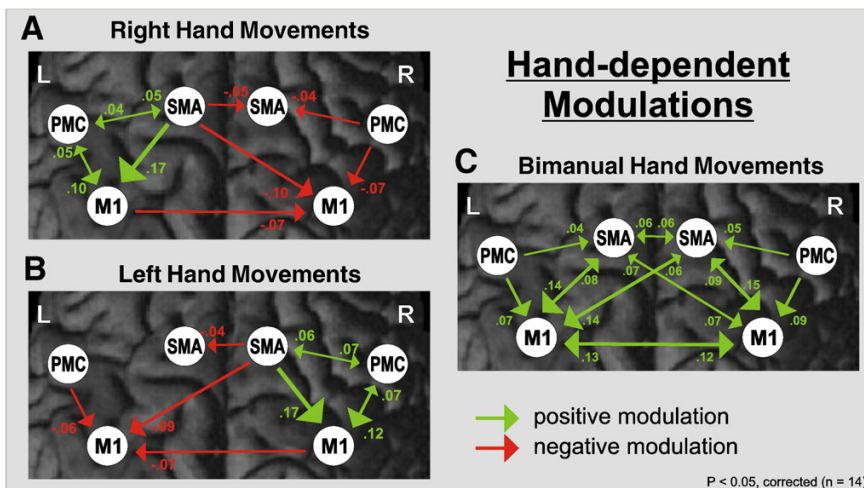


Abbildung 6: Das Gewinnermodell der Konnektivitätsanalyse mit signifikanten Kopplungsparametern unter den jeweiligen experimentellen Bedingungen (A rechte Hand, B linke Hand und C beide Hände) ($p > 0,05$, korrigiert). (Abbildung entnommen aus (Grefkes et al., 2008).)

Es zeigten sich je nach Aufgabenstellung unterschiedliche Interaktionen zwischen den ROI beider Hemisphären: Bei einhändigen Faustschlüssen inhibieren die motorischen Regionen der aktiven Hemisphäre die motorischen Regionen der ruhenden Hemisphäre, während sich bei beidhändigen Faustschlüssen die motorischen Areale beider Hemisphären auch interhemisphärisch aktivieren.

Für die ausführliche Darstellung der Methoden, Auswertung und Ergebnisse wird an dieser Stelle auf die Originalpublikation verwiesen (Grefkes et al., 2008).

1.5 Fragestellung

DCM für fMRT ist eine vielversprechende Methode, um Erkenntnisse über die Funktionsweise des Gehirns zu erlangen. Allerdings sind die Replizierbarkeit und die Reliabilität von DCM-Ergebnissen nicht hinreichend untersucht. Daraus folgt, dass Aussagen, die auf DCM-Ergebnissen beruhen, momentan noch unter Vorbehalt betrachtet werden müssen.

Im Rahmen des Projekts „Bestimmung der Retest-Reliabilität von fMRT-Paradigmen: eine Pilotstudie zur Dyskonnektivitätshypothese der Schizophrenie“ wird in diesem Dissertationsvorhaben die Replizierbarkeit der Ergebnisse der Studie *Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM* von Grefkes et al. (Grefkes et al., 2008) untersucht. Dabei dient die Vorgehensweise von Grefkes et al. als Vorbild, um die Messbedingungen so gleich wie möglich zu

gestalten. Es wird erwartet, dass sich die Ergebnisse der Vorlagestudie replizieren lassen.

Analog zu den Ergebnissen von Grefkes et al. (2008) wird bei einhändigen Faustschlüssen BOLD-Aktivität motorischer Areale (M1, PMC, SMA) insbesondere der kontralateralen Hemisphäre erwartet. Bei beidhändigen Faustschlüssen wird neuronale Aktivierung der motorischen Areale (M1, PMC, SMA) beider Hemisphären erwartet. Der visuelle Stimulus soll BOLD-Aktivität in V5 hervorrufen.

Für die Konnektivitätsanalyse mit DCM werden die vier von Grefkes et al. aufgestellten und getesteten Modelle untersucht. Es wird erwartet, dass aus dieser Analyse das gleiche Modell als Gewinnermodell hervorgeht und dass die Kopplungsparameter zwischen den Regionen ähnlich gerichtet sind.

Das ursprüngliche Vorhaben dieser Studie war die Test-Retest-Reliabilität von DCM zu untersuchen. Da bereits bei der Auswertung der ersten Daten auffiel, sich die Ergebnisse je nach Software-Version unterschieden, verschob sich der Fokus dieser Studie auf die Replizierbarkeit und Unterschiede der Ergebnisse je nach angewandter Software-Version: Die Daten wurden mit der neuesten Software-Version von DCM (DCM10, 2010 erschienen) und mit der bei Grefkes et al. 2008 verwendeten Software-Version (cDCM, 2008 erschienen) ausgewertet. Auf diese Weise soll die Frage untersucht werden, inwiefern die Vergleichbarkeit von DCM-Ergebnissen unterschiedlicher DCM-Versionen gewährleistet ist.

In einem weiteren Schritt wurde die Test-Retest-Reliabilität von DCM untersucht (Frässle et al., 2015).

2. ALLGEMEINE METHODIK

2.1 MRT

Die Magnetresonanztomografie (Kernspintomografie, MRT) ist ein bildgebendes Verfahren in der Medizin, das hoch auflösende Schnittbilder des menschlichen Körpers erstellen kann, ohne radioaktive Strahlung zu verwenden.

Der Grundstein zur Entwicklung der Magnetresonanztomografie wurde 1973 unabhängig voneinander von zwei Forschern, Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield gelegt. Beide wurden für diese Arbeit im Jahr 2003 mit dem Nobelpreis (*für Physiologie oder Medizin*) ausgezeichnet (Lauterbur, 1989; Mansfield and Maudsley, 1977; Schneider, 2013).

2.1.1 Physikalischer Mechanismus der MRT

Die physikalischen Grundlagen der MRT sind sehr komplex und sollen im Folgenden vereinfacht veranschaulicht werden. Für weiterreichende Informationen muss an dieser Stelle auf einschlägige Literatur verwiesen werden (Schneider, 2013; Weishaupt et al., 2009).

Grundlegend für die MRT sind alle Atome des Menschen mit ungerader Nukleonenzahl. Da Wasserstoff das häufigste Atom des menschlichen Körpers ist und zudem eine ungerade Nukleonenzahl besitzt, kann anhand des Wasserstoffprotons (Proton, H^+) das Prinzip der MRT erläutert werden (Reiser et al., 2011).

Protonen haben einen Eigendrehimpuls (*Spin*), dabei dreht sich ihre positive Ladung um ihre eigene Achse. So entsteht für jedes einzelne Proton im menschlichen Körper ein Dipolmoment, der sich in der Summe jedoch aufhebt, da die einzelnen Dipole ungeordnet sind (Weishaupt et al., 2009).

Wird ein äußeres starkes Magnetfeld angewandt, richten sich die Dipole parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus. Da die parallele Ausrichtung energetisch etwas günstiger ist, richten sich insgesamt mehr Dipole parallel aus. Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl drehen sich nun wie ein Kreisel um ihre Achse, die der Achse des äußeren Magnetfeldes entspricht. Diese Bewegung wird Präzession genannt. Die Geschwindigkeit bzw. Frequenz der

Präzession (Lamour-Frequenz) ist von der Art des Atoms sowie der Stärke des Magnetfeldes abhängig. Dies wird mittels der Lamour-Gleichung beschrieben:

$$\omega_0 = \gamma_0 \times B_0$$

ω_0 = Präzessionsfrequenz (Hertz), γ_0 = stoffspezifische Konstante (Herzt/Tesla),
 B_0 = Stärke des äußeren Magnetfeldes (Tesla)

Für Protonen gilt, dass ihre Präzessionsfrequenz um 42,52 MHz pro Tesla ansteigt (Schneider, 2013).

Allein durch die parallele oder antiparallele Ausrichtung der Dipole ist jedoch kein verwertbares Signal messbar. Die zum äußeren Magnetfeld ausgerichteten Protonen werden daher mit einem kurzen Hochfrequenz (HF) – Impuls angestoßen und dabei um 90° gedreht (sie stehen also nun senkrecht zum äußeren Magnetfeld). Der HF – Impuls erfolgt auf der Präzessionsfrequenz (Lamour-Frequenz). Nur so ist nach dem Resonanzprinzip eine Energieübertragung auf die mit der Lamour-Frequenz synchron präzessierenden, ausgerichteten Protonen möglich (Weishaupt et al., 2009).

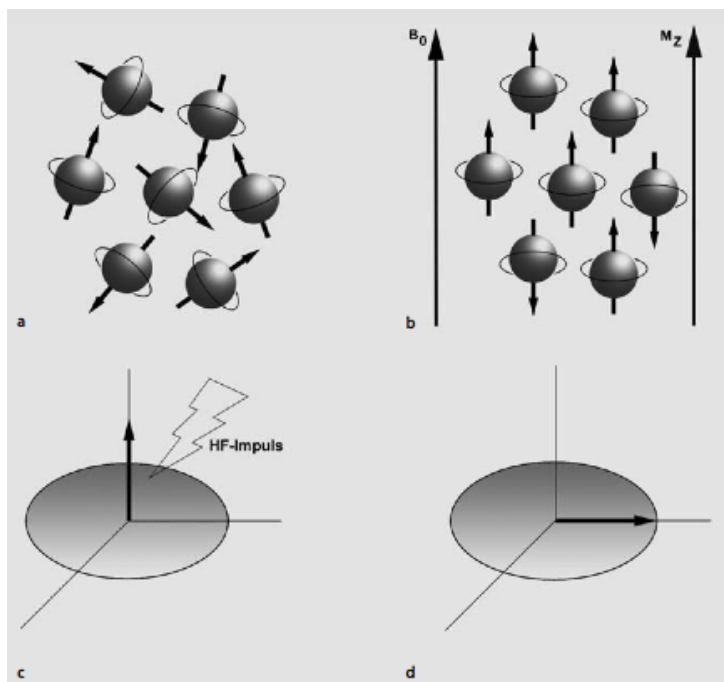


Abbildung 7: Funktionsprinzip MRT: a) Besteht kein äußeres Magnetfeld rotieren die Spins in beliebiger Ausrichtung um ihre Achse. b) Wird ein äußeres Magnetfeld B_0 erzeugt, richten sich die Spins parallel oder antiparallel zu B_0 aus. Dabei entsteht eine Längsmagnetisierung M_z . c) Durch einen HF-Impuls kann die Ausrichtung des Vektors des durch die Spins erzeugten Magnetfelds um 90° gekippt werden. d) So entsteht die Quermagnetisierung M_{xy} . (Abbildung entnommen aus (Weishaupt et al., 2009).)

Nun besteht eine senkrecht zum äußeren Magnetfeld stehende Quermagnetisierung M_{xy} . Diese nimmt rasch ab, da die Protonen wieder ihre

Gleichgewichtslage parallel oder antiparallel zum äußeren Magnetfeld einnehmen. Dabei wird elektromagnetische Strahlung mit der Larmor-Frequenz emittiert. Diese gewebespezifische Signalabnahme wird von einer Spule gemessen.

Um ein Bild zu erzeugen wird je nach gewünschtem Kontrast eine bestimmter Gewebeparameter (T_1 , T_2 , ρ) ausgewählt. Die Längsrelaxation (T_1 , Spin-Gitter-Relaxation) beschreibt die Rückkehr der Protonen in die Längsmagnetisierung unter Abgabe von Energie an die Umgebung (das Gitter). Die Spin-Gitter-Relaxationszeit beträgt je nach Gewebe etwa 300-2000 ms. Gewebe mit kurzer T_1 (weiße Hirnsubstanz, Fett) erscheinen hell, Gewebe mit langer T_1 (Hirnsubstanz, Muskel) erscheinen dunkel (siehe Abbildung 8).

Die Querrelaxation (T_2 , Spin-Spin-Relaxation) beschreibt die Dephasierung der Präzessionsbewegung der Protonen ohne Energieabgabe an die Umgebung. Sie dauert je nach Gewebe etwa 30-150 ms. Gewebe mit langer T_2 (Wasser) erscheinen hell, solche mit kurzer T_2 (Muskel) erscheinen dunkel (siehe Abbildung 8). Die Zeitkonstante des exponentiellen Signalabfalls ist T_2^* . Sie ist stets kleiner als T_2 und ist besonders sensitiv gegenüber Änderungen der magnetischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes. Für die funktionelle Bildgebung müssen rasche Änderungen im MRT-Signal erfasst werden können. Hierfür eignen sich T_2^* -gewichtete Bilder, wie z.B. die Echoplanare-Sequenz (EPI-Sequenz). Jedoch kann die EPI-Sequenz die Längsrelaxation nicht berücksichtigen. Daraus resultiert ein geringerer Bildkontrast (Weishaupt et al., 2009).

Nach Protonendichte gewichtete Bilder (ρ) sind Bilder mit Charakteristika von T_1 - und T_2 – gewichteten Kontrasten. Sie werden daher auch als intermediär gewichtete Bilder bezeichnet (siehe Abbildung 8). Sie eignen sich zur Darstellung von signalarmen Geweben (wie bindegewebige Strukturen), da sie ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis haben (Weishaupt et al., 2009).

Die magnetischen Impulse der Längsrelaxation T_1 sind sehr gering, daher ist eine mehrfache Anregung von Protonen nötig. Anschließend wird das empfangene Signal gemittelt. Die Folge mehrerer HF-Impulse wird (Puls-) Sequenz genannt. Die Repetitionszeit (TR , *time to repeat*) ist die Zeit zwischen zwei Anregungen und die Echozeit (TE , *echo time*) die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme.

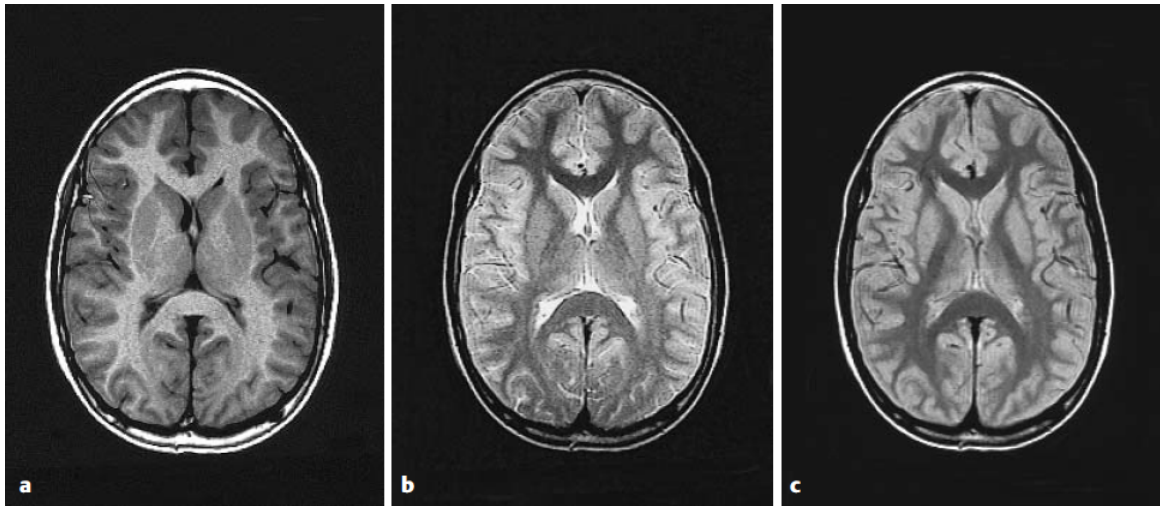


Abbildung 8: Strukturelle MRT-Aufnahmen des menschlichen Gehirns mit unterschiedlichen Gewichtungen: a) T₁: TR = 400-800 ms, TE < 30 ms. b) T₂: TR > 2000 ms, TE = 70-150 ms. c) p: TR > 2500 ms, TE < 30 ms. (Abbildung entnommen aus (Reiser et al., 2011))

Zur Bildgebung wird das gemessene Signal für eine definierte Volumeneinheit, Voxel gemessen. Voxel sind dreidimensionale Quader, deren Tiefe die Schichtdicke der MR-Aufnahme bestimmt. Bei hoch aufgelösten strukturellen MRT-Bildern haben sie eine Größe von 1×1×1 mm. Bei durch EPI-Sequenz rasch akquirierten Daten ist die Auflösung deutlich geringer mit einer Voxel-Größe von 3×3×3 mm bei neuen Scannern (Gazzaniga, 2009).

Um den Entstehungsort eines Signals zu rekonstruieren, werden nur einzelne Schichten des Gehirns angeregt (Schichtselektion). Zusätzlich werden unterschiedlich starke magnetische Gradienten angelegt damit das empfangene Signal je nach Lage im Raum variiert (im Sinne der Frequenz- und Phasenkodierung). So werden Informationen über den Herkunftsort der empfangenen Signale in allen drei Dimensionen generiert. Die gemessenen Daten werden anschließend mittels einer zweidimensionalen Fourier-Transformation zu einem Bild zusammengesetzt (Schneider and Fink, 2007).

MRT-Aufnahmen beinhalten stets ein gewisses Rauschen, das nicht zur Bildinformation beiträgt und durch verschiedene Parameter (wie Magnetfeldstärke, Schichtdicke, Bildparameter, Atembewegungen etc.) beeinflusst wird. Das Verhältnis von MR-Signal zu diesem Rauschen wird Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR, *signal-to-noise-ratio*) genannt. Das SNR besteht mathematisch aus dem Quotienten der Intensität des MR-Signals einer ROI und der Intensität des MR-Signals einer Fläche außerhalb des abgebildeten Gegenstands bzw. Körpers (Weishaupt et al., 2009, p. 25). Für die Bildqualität

ist es optimal, wenn das SNR möglichst groß ist. Das SNR von fMRT-Studien beträgt häufig etwa 1,5.

2.1.2 Der Magnetresonanztomograf

Der zentrale Bestandteil des MRT sind supraleitende Magneten, die ein ausreichend großes, homogenes äußeres Magnetfeld generieren. Gradientenspulen ermöglichen die Ortskodierung des Signals indem sie schwächere Magnetfelder (z.B. 1-15 mT) in drei Ebenen erzeugen. Hochfrequenzspulen senden den HF-Impuls aus und empfangen anschließend das von den Protonen emittierte Signal. Dieses Signal leiten sie an ein Rechnersystem weiter. Dort entsteht aus den gewonnenen Messungen ein Bild (Schneider, 2013).

2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Aktive Hirnregionen können von inaktiven Hirnregionen mittels drei Verfahren in der MRT-Bildgebung unterschieden werden: Applikation von exogenen Kontrastmitteln, die jedoch aufgrund der Invasivität kaum angewandt wird, perfusionsbasierte fMRT, die ein sehr hohes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis haben und daher zweitrangig sind und BOLD (*blood oxygen level dependency*) -fMRT (Schneider, 2013). Letztere ist der aktuelle Goldstandard und wurde auch in dieser Studie verwendet.

2.2.1 BOLD-fMRT

BOLD steht für *blood oxygen level dependency*, beschreibt also die Abhängigkeit des MR-Signals vom Oxygenierungsgrad des Blutes (Schneider, 2013). Sauerstoff wird im Blut an das Protein Hämoglobin gebunden transportiert. Hämoglobin enthält ein Eisenatom, welches für die magnetische Eigenschaft des Blutes hauptsächlich verantwortlich ist: Oxyhämoglobin (also Sauerstoff-gebundenes Hämoglobin) ähnelt in seinen magnetischen Eigenschaften dem umliegenden Hirngewebe. Desoxyhämoglobin (also Sauerstoff-ungebundenes Hämoglobin) hat parametrische Eigenschaften und führt zu einer Verkürzung der Querrelaxationszeit T_2^* und somit zu einer Schwächung des MR-Signals in T_2 -gewichteten Aufnahmen wie der EPI-Sequenz (Schneider, 2013).

Aktive (also feuernde) Neurone verbrauchen mehr Sauerstoff und Glukose als Neurone im Ruhezustand und setzen dadurch vermehrt metabolische

Abbauprodukte frei. Um die Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff sowie den Abtransport von Stoffwechsel-Abbauprodukten weiterhin zu gewährleisten, nimmt die Durchblutung aktiver Regionen im Gehirn zu (Baars, 2013). Aktive Neurone verbrauchen mehr Sauerstoff als nicht aktive Neurone (mehr Desoxyhämoglobin entsteht), allerdings wird der Mehrverbrauch an Sauerstoff durch eine verstärkte Durchblutung überkompensiert (siehe Abbildung 9). Somit steigt in aktiven Regionen der Anteil an Oxyhämoglobin im Blut und führt dadurch zu einer Verstärkung des MR-Signals.

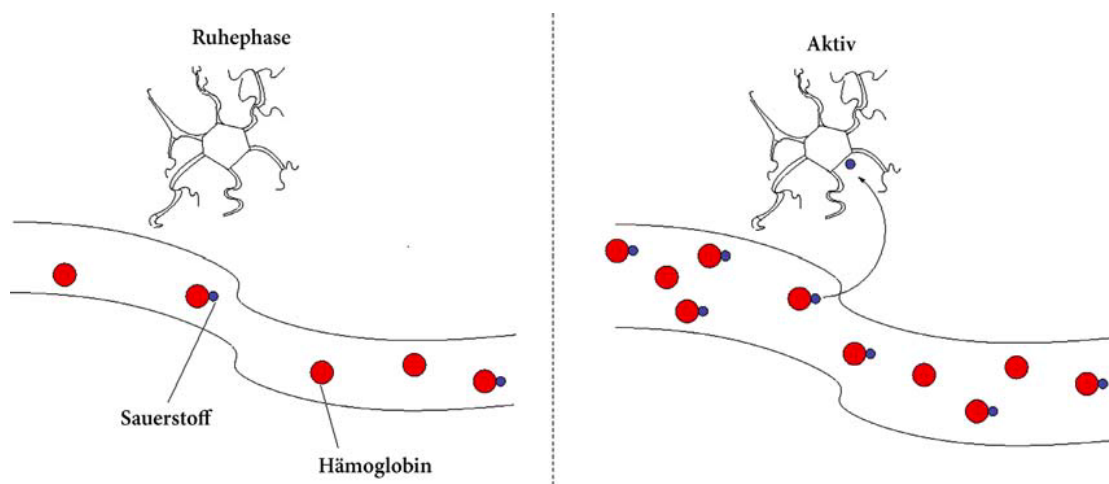


Abbildung 9: Durchblutung des Gehirns in Ruhe- und Aktivitätsphasen: Hirnregionen in der Ruhephase werden weniger stark durchblutet als solche, deren Neurone aktiv sind. Durch die vermehrte Durchblutung steigt der Gehalt an Oxyhämoglobin in aktiven Hirnregionen trotz vermehrtem Sauerstoffverbrauch bei neuronaler Aktivität. (Abbildung entnommen aus Schneider (2013).)

Die verstärkte Durchblutung in aktiven Hirnregionen setzt etwa vier Sekunden nach Beginn der neuronalen Aktivität ein. Nach dem Ende der Aktivierung kommt es zu einem Deaktivierungssignal im MRT bis sich der Ausgangszustand des Blutflusses und des Gehalts an Desoxy- bzw. Oxyhämoglobin eingestellt hat (siehe Abbildung 10). Diese Eigenschaft des Blutflusses wird als hämodynamische Antwortfunktion (HRF, *hemodynamic response function*) bezeichnet. Sie wird in der Auswertung von fMRT Ergebnissen berücksichtigt.

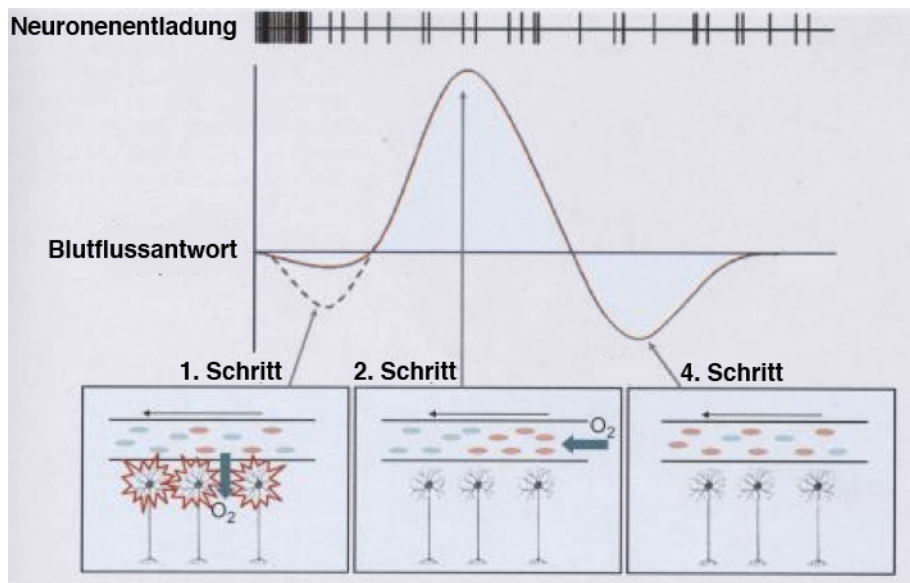


Abbildung 10: Hämodynamische Antwortfunktion: 1. Schritt: Gesteigerte neuronale Aktivität führt zu gesteigertem Sauerstoffverbrauch. Dadurch sinkt der Gehalt an Oxyhämoglobin im Blut und das BOLD-Signal wird schwächer. 2. Schritt: Durch Regulation des Blutflusses wird die Durchblutung gesteigert. Der Gehalt an Oxyhämoglobin steigt, während der Sauerstoffverbrauch bei mittlerweile gesunkener neuronaler Aktivität sinkt. 3. Schritt (nicht eingezeichnet): Kurzzeitige Normalisierung der Konzentrationen von Oxy- und Desoxyhämoglobin. 4. Schritt: Deaktivierungssignal durch gesunkenen Gehalt an Oxyhämoglobin, bis sich der ursprüngliche Ruhezustand der Oxy- bzw. Desoxyhämoglobinkonzentrationen wieder eingestellt hat. (Abbildung modifiziert nach Baars (2013).)

Das BOLD-Signal macht mit 0,5-5 % einen sehr geringen Teil des gesamten MR-Signals aus (Schneider, 2013). Damit es nicht im Hintergrundrauschen verloren geht, werden im Vergleich zu anatomischen MRT-Aufnahmen größere Voxeln gewählt (etwa 10-40 mm³). Dadurch wird das Signal pro Voxel stärker und somit messbar. Allerdings wird die Auflösung von funktionellen MRT-Aufnahmen durch die Wahl größerer Voxeln herabgesetzt.

2.3 Auswertung funktioneller fMRT-Daten

Die Auswertung funktioneller MRT-Daten wird mit dem Computerprogramm SPM (*Statistical Parametric Mapping, Welcome Department of Cognitive Neurology, London*) durchgeführt. SPM ist ein Programm, das funktionelle Bildgebungsdaten des Gehirns darstellt und statistisch auswertet. Es kann für Daten unterschiedlicher Untersuchungsmethoden verwendet werden (fMRT, EEG, PET). Im Folgenden wird allein die Auswertung mit der Softwareversion SPM8 für fMRT Daten beschrieben.

Die standardmäßige Auswertung von fMRT-Daten mittels SPM erfolgt in drei aufeinander folgenden Schritten: Räumliche Vorverarbeitung, statistische Analyse und statistische Interferenz (siehe Abbildung 11).

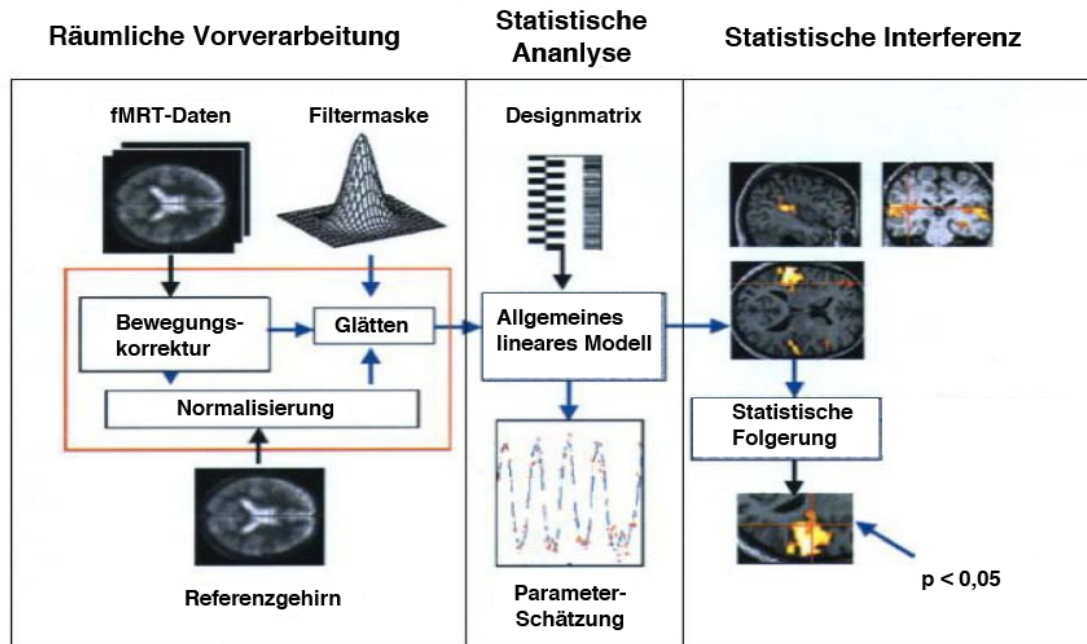


Abbildung 11: Grafische Zusammenfassung der funktionellen Datenauswertung mit SPM. (Abbildung modifiziert nach Jansen 2004.)

2.3.1 Räumliche Vorverarbeitung

Im ersten Schritt werden akquirierte Bilder bewegungskorrigiert (*realigned*) um geringe Kopfbewegungen der Probanden im Scanner auszugleichen. Dabei können die Bilder in drei Dimensionen verschoben und rotiert werden, damit alle Einzelaufnahmen des gleichen Gehirns (also des gleichen Probanden) von einer Messung exakt übereinander gelegt werden können. Häufig werden die Bilder so gedreht, dass alle Aufnahmen des Gehirns auf das erste Bild gelegt werden können. Allerdings sind ruckartige Kopfbewegungen durch Bewegungskorrektur kaum korrigierbar (Schneider, 2013).

Anschließend kann bei einer großen TR (etwa ab > 2500 ms) eine Korrektur der Effekte des Zeitpunktes der Schichtakquisition (*slice time correction*) durchgeführt werden. Die Messung einzelner Hirnschichten nacheinander führt dazu, dass jede Schicht eines einzelnen MRT-Bildes zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen wird, was störend für die Analyse von Aktivierungen sein kann. Deshalb kann der Akquisitionszeitraum auf einen festgelegten Zeitpunkt innerhalb einer TR interpoliert werden. Dabei ist ein sinnvoller Zeitpunkt z.B. einer, zu dem eine für die Fragestellung besonders relevante Schicht aufgenommen wird.

Nun werden die aufgenommenen Bilder koregistriert, um Aktivierungen in den EPI-Bildern mit Hilfe hoch aufgelösten strukturellen MRT-Aufnahmen genauer anatomisch lokalisieren zu können. Dabei werden die strukturellen und funktionellen Aufnahmen der gleichen Probanden räumlich abgeglichen. Die Bilder werden mittels Gewebewahrscheinlichkeitskarten (*tissue probability maps*) des Montreal Neurological Institute (MNI) nach grauer Substanz, weißer Substanz oder Flüssigkeit segmentiert.

Um identische anatomische Strukturen unterschiedlicher Probandengehirne aufeinander abbilden und voxelweise Aktivierungen vergleichen zu können, wird der Schritt der Normalisierung (*normalization*) durchgeführt. Hier werden Probandengehirne durch Rotation, Verschiebung, Skalierung, Scherung und Deformation an Standardgehirne angepasst (siehe Abbildung 11). Die Standardgehirne entstanden aus Überlagerungen von Hirnaufnahmen des MNI und liegen in einem von Talairach und Tournoux etablierten dreidimensionalen Koordinatensystem (Schneider, 2013). So können Aktivierungen genau lokalisiert und dokumentiert werden. Damit werden Vergleiche von Lokalisationen sowohl zwischen verschiedenen Probanden innerhalb einer Studie als auch zwischen verschiedenen Studien möglich. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass Talairach und Tournoux ebenso ein mögliches Standardgehirn erstellten, welches von SPM nicht als Vorlage verwendet wird. Es ist also wichtig darauf zu achten, welches Standardgehirn als Vorlage dient, da die gleichen anatomischen Strukturen beider Vorlagen nicht die gleichen Koordinaten haben.

Der letzte Schritt der räumlichen Vorverarbeitung ist die Glättung (*smoothing*). Der Bildgrauwert jedes Voxel wird mit dem der Nachbarvoxel verrechnet. Dies geschieht mittels einer dreidimensionalen Gaus-Kurve, wobei der zentrale Voxel am höchsten gewichtet wird. Durch Glättung werden Artefakte reduziert: Zufällige Effekte, die nur einen Voxel betreffen, werden durch Verrechnung mit dem Nachbarvoxel herausgemittelt.

2.3.2 Statistische Analyse

Um den zeitlichen Verlauf des BOLD-Signals unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs des Paradigmas auszuwerten, ist es wichtig, diesen möglichst genau zu spezifizieren (z.B. zu welchen Zeitpunkten sahen die Probanden einen visuellen Stimulus). Dies geschieht mit dem allgemeinen

linearen Modell (ALM). Das ALM testet statistisch, ob die Signaländerungen der einzelnen Voxeln über den Zeitverlauf hinweg tatsächlich mit dem durchgeführten Paradigma zusammenhängen. Jede Bedingung des Paradigmas wird im ALM als Regressor definiert. Dabei wird der Zeitpunkt jeder Bedingung einzeln festgelegt. Die Ruhebedingung wird nicht mitmodelliert. Zusätzlich wird ein Fehlerterm eingeführt, der den Anteil der Daten erfasst, der nicht durch das Modell erklärt werden kann.

Im ALM kann ein Hochpassfilter (*high pass filter*) mitmodelliert werden. Dieser filtert Frequenzen unter 7-8 mHz aus dem MR-Signal heraus, da sich in diesem Frequenzbereich viele typische (z.B. scannerbedingte) Artefakte befinden. Außerdem können im ALM weitere Parameter, wie die hämodynamische Antwortfunktion berücksichtigt werden (Friston, 2007; Schneider and Fink, 2007).

Die durch das ALM generierten Informationen für jeden einzelnen Voxel lassen sich nun für die Gruppenstatistik, auch *second-level* Analyse genannt, verwenden.

2.3.3 Statistische Inferenz

Für die statistische Inferenz werden relevante Kontraste zwischen Bedingungen (z.B. motorische Aktivierung gegen Ruhebedingung) auf Versuchspersonenebene gezogen. Dabei entstehen Kontrastbilder (*contrast images, con images*). Durch eine T-Statistik wird für ein weiteres Bild jedem Voxel ein eigener T-Wert zugerechnet. Nun erhält man ein T-Wert-Bild für das ein Schwellenwert angegeben werden muss, der festlegt, ab welchem T-Wert eine Aktivierung signifikant ist und angezeigt wird. Standardmäßig wird ein korrigierter p-Wert von 0,05 gewählt. Die so auf der Basis von T-Werten entstandenen Bilder sind *Statistic parametric maps*.

Zur Korrektur des p-Wertes wird in der Regel die Methode der *familywise error rate* (FWR) herangezogen. Diese berücksichtigt, dass die Signale räumlich nah beieinander liegender Voxeln voneinander abhängig sind, also nicht vollständig getrennt voneinander betrachtet werden können und dass diese räumliche Korrelation der Voxeln durch die Glättung während der Vorverarbeitung zusätzlich zunimmt (Schneider and Fink, 2007). Der p-Wert wird nach der Korrektur als FWE (*familywise error*) – korrigiert bezeichnet.

Alle Auswertungsschritte auf Einzelprobandenebene werden als Analyse auf der ersten Ebene (*first-level* Analyse) bezeichnet. Der nun folgende Auswertungsschritt, die Gruppenstatistik, wird als Analyse auf der zweiten Ebene (*second-level* Analyse) bezeichnet.

Zur Erstellung einer Gruppenanalyse können über eine *random effects* Analyse gewünschte Kontraste der Aktivierungen auf Gruppenebene dargestellt werden.

2.4 Datenanalyse mit DCM

Die vorverarbeiteten Daten wurden mit DCM10 in SPM8, sowie analog zu Grefkes et al. (2008) mit cDCM in SPM5 ausgewertet.

Um Konnektivitätsmodelle mit DCM untersuchen zu können, müssen zunächst Regionen definiert werden, deren Zeitserien (Aktivierungsverläufe über das gesamte Experiment) extrahiert werden. Diese Regionen werden als *regions of interest* (ROI) oder auch *volumes of interest* (VOI) bezeichnet. ROI können anhand anatomischer Marker oder funktioneller Aktivierung identifiziert werden.

Die genaue Lage der ROI wird in der Regel einzeln für jeden Probanden bestimmt. Eine übliche Methode ist für die Auswahl jeder ROI eine Bedingung auszuwählen, unter der die auszuwählende ROI aktiviert ist. Die ROI kann als Sphäre um das lokale Maximum der ausgewählten Aktivierung definiert werden. Die Form der ROI kann aber auch z.B. durch eine selbst erstellte Maske festgelegt werden. Nun kann der Aktivierungsverlauf (die Zeitreihe) der innerhalb der ROI liegenden Voxeln während des Experiments für alle gewählten ROI als Eigenvariate in einem Graf dargestellt werden.

Als zweiter Schritt werden alle zu untersuchenden Modelle spezifiziert: Zunächst werden die ROI, sowie die zu untersuchenden experimentellen Bedingungen ausgewählt. Nun kann je nach TR eine *slice time correction* durchgeführt werden. Je nach Fragestellung können bilineare oder nonlineare Modelle gewählt werden. Unter beiden Bedingungen können stochastische Effekte (z.B. Rauschen) berücksichtigt werden, um Artefakte zu reduzieren. Für alle zu untersuchenden Modelle werden abschließend die A-, B-, und C-Matrix definiert.

Im Anschluss daran werden die zuvor aufgestellten Modelle für jede einzelne Versuchsperson geschätzt. In diesem Schritt werden iterativ die Modellparameter ermittelt und AIC, BIC und *Free Energy* (F) berechnet.

Der letzte Schritt der DCM-Analyse ist der Modellvergleich. Die geschätzten Modelle aller Versuchspersonen können nun mittels *random effects* oder *fixed effects* Analyse miteinander verglichen werden. Der Modellvergleich wird in Version SPM8 standardmäßig mit F durchgeführt. Auf diese Weise wird berechnet mit welcher Wahrscheinlichkeit jedes der Modelle das Gewinnermodell ist. Dies geschieht zunächst auf Versuchspersonenebene. Die einzelnen *Bayes*-Faktoren für jedes Modell und jede Versuchsperson werden multipliziert zu Gruppen-*Bayes*-Faktoren für jedes der aufgestellten Modelle nach einer *fixed effects* Analyse. Wird eine *random effects* Analyse durchgeführt, wird die *exceedance probability* berechnet – diese gibt an, wie wahrscheinlich ein Modell die Daten erklärt. Zusätzlich kann der *positive evidence ratio* für jedes Modell aufgestellt werden. Dieser zeigt an, für wie viele Probanden ein bestimmtes Modell das Gewinnermodell ist.

Für das Gewinnermodell kann die Signifikanz der Verbindungen zwischen den einzelnen ROI mit T-Tests berechnet werden. Hierbei wird der p-Wert üblicherweise FDR-korrigiert für multiple Testungen. FDR steht für *false discovery rate*. Die FDR-korrektur ist weniger konservativ als die FWE-korrektur, d.h. es besteht ein höheres Risiko eines Typ 1 Fehlers (fälschliches Verwerfen der Null-Hypothese), bei vermindertem Risiko eines Typ 2 Fehlers (fälschliche Annahme der Null-Hypothese) (Eklund et al., 2016; Han and Glenn, 2017).

3. METHODEN

3.1 Probanden

3.1.1 Einschlusskriterien

Alle Probanden, die an der Studie teilnahmen, erfüllten folgende Einschlusskriterien, die vor der Teilnahme erfragt wurden: Sie waren Nichtraucher, nicht von anderen Substanzen (Drogen, Medikamente) abhängig, litten nicht unter einer neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankung und waren Rechtshänder. Letzteres wurde mit einer deutschsprachigen Version des Edinburgh Handedness Inventory ((Oldfield, 1971), siehe Anhang Seite 132) erhoben. Ab einem Wert von $+ 0,3$ wurden die Probanden als rechtshändig eingestuft und durften an der Studie teilnehmen. Bei allen Probanden sprachen keine Faktoren gegen eine Messung der Probanden im MRT-Scanner (wie z.B. Metall im Körper als Osteosynthesematerial). Weibliche Personen durften nur an der Studie teilnehmen, wenn sie hormonell verhüteten und keine Schwangerschaft bestand. Die hormonelle Verhütung sollte sicherstellen, dass Abweichungen im Mess-Signal nicht auf fluktuierende Hormonspiegel zurückzuführen sind.

3.1.2 Stichprobe

Untersucht wurden insgesamt 35 gesunde deutschsprachige Probanden, davon 18 Männer und 17 Frauen mit einem mittleren Alter von $23,5 \pm 2,8$ Jahren (Altersspanne 19-31 Jahre). Zwei Probanden (ein männlicher sowie eine weibliche) mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da die für die DCM-Analyse relevanten Areale nicht alle signifikante Aktivierungen zeigten, sodass die tatsächlich untersuchte Stichprobe 33 Probanden enthielt.

Im T1-gewichteten anatomischen MRT-Bild waren bei keinem Probanden hirnmorphologischen Auffälligkeiten zu erkennen.

Die Probanden wurden durch einen Probandeninformationsbogen (siehe Anhang) über die Studie aufgeklärt und willigten mit ihrer Unterschrift zur Teilnahme an der Studie ein. Diese wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin an der Philipps Universität Marburg genehmigt (siehe Anhang).

Um in einem weiteren Projekt (welches nicht Bestandteil der Arbeit ist) die Re-Test Reliabilität zu untersuchen, fanden jeweils zwei Messungen im Abstand von 32 ± 5 Tagen statt (mit einer Zeitspanne von 25 - 44 Tagen). Dabei wurden die Probanden dazu angehalten, zwei Stunden vor den Messungen nichts zu essen, vier Stunden zuvor keinen Kaffee zu trinken und am Abend zuvor weder Alkohol noch Tabak konsumiert zu haben, um die Bedingungen der beiden Messungen so stabil wie möglich zu halten. Für die Untersuchung der Replizierbarkeit von DCM-Ergebnissen sowie der BOLD-Ergebnisse wurden in den folgenden Schritten nur die Daten der ersten Messung berücksichtigt.

3.2 Experimentelles Design

Um die Replizierbarkeit der Studie *Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM* von Grefkes et al. (2008) zu untersuchen wurde das experimentelle Design so nah wie möglich anhand der Vorlagestudie konzipiert. Das experimentelle Paradigma wurde als Block-Design mit drei verschiedenen Bedingungen gestaltet und mit der Software *Presentation* (www.neurobs.com; *NeuroBehavioral Systems inc.*, San Francisco, CA) programmiert.

Im Scanner liegend erhielten die Probanden über einen Bildschirm die Anweisungen „rechts“, „links“ oder „beide“. Daraufhin erschien ein unausgefüllter roter Kreis auf dem Bildschirm, der sich nach einer variablen Pause von (1,5 - 2,5 s) mit Farbe füllte (d.h. rot blinkte). Sobald der Kreis rot aufblinkte, führten die Probanden ganzhändige Faustschläge durch, je nach Bedingung mit der rechten Hand, der linken Hand oder beiden Händen. Der Kreis blinkte mit einer Frequenz von 1,5 Hz, sodass die Faustschläge von den Probanden ebenfalls mit einer Frequenz von 1,5 Hz durchgeführt wurden. Nach 15 s wurde der Kreis für die Dauer von 11 - 12 s von einem weißen Bildschirm abgelöst, bevor die Instruktion für den nächsten Block erschien (Abbildung 12).

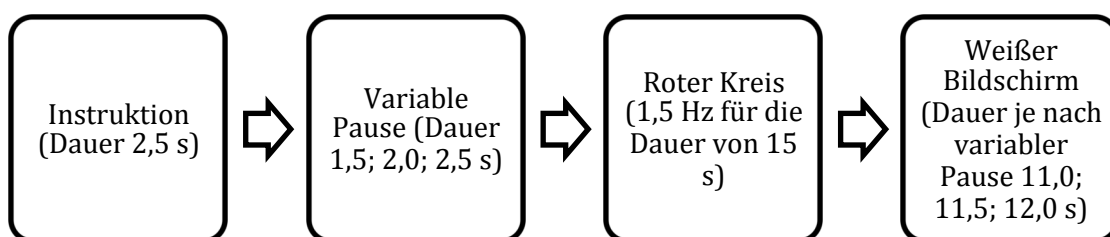


Abbildung 12: Zeitlicher Ablauf eines Blocks.

Wie lange der weiße Bildschirm gezeigt wurde, hing von der Länge der variablen Pause ab, damit jeder Block insgesamt 30 s dauerte.

Die Aufgabe bestand aus 24 Blöcken (jeweils acht Mal mit den Instruktionen „links“, „rechts“, „beide“). Die Reihenfolge der Blöcke erfolgte pseudorandomisiert.

Vor Beginn der Messungen bekamen die Probanden außerhalb des Scanners eine Einweisung, wie sie die Instruktionen im Scanner befolgen sollten. Im Scanner lagen ihre Hände mit den Handflächen nach oben auf der Hüfte. Während der Messungen konnte von außen durch eine Glasscheibe direkt kontrolliert werden, dass die Probanden die Faustschlüsse korrekt durchführten.

3.3 MRT-Daten und Bildparameter

Die funktionellen und anatomischen Daten wurden mit einem Siemens Tim Trio 3,0 T Forschungs-MRT des Fachbereichs Medizin der Philipps Universität Marburg aufgenommen.

Die anatomischen Bilder wurden in sagittaler Schnittführung mittels einer MP-Rage Sequenz mit den folgenden Parametern aufgenommen: TR = 1900 ms, TE = 2,52 ms, FoV (*Field of View*) = 256 mm, Anzahl der sagittalen Schichten = 176, Voxelgröße $1,0 \times 1,0 \times 1,0$ mm, Kipp-Winkel 9° .

Die funktionellen Bilder wurden aufsteigend mit einer T_2^* -gewichteten EPI-Sequenz aufgenommen. Diese hatte folgende Parameter: TR = 2000 ms, TE = 30 ms, FoV = 230 mm, Anzahl der axialen Schichten = 33, Voxelgröße $3,6 \times 3,6 \times 3,6$ mm, Kipp-Winkel 90° .

3.4 fMRT-Analyse

Die aufgenommenen funktionellen und anatomischen Daten wurden mit den Programmen SPM8 und MatlabR2009b (www.mathworks.de, Mathworks, Natick, MA) zunächst standardmäßig ausgewertet.

Im Rahmen der räumlichen Vorverarbeitung wurden als erstes die anatomischen und funktionellen Bilder manuell verschoben, sodass die vordere Kommissur auf dem Schnittpunkt der Koordinaten von SPM8 lag (Nullpunkt). Die funktionellen Bilder beider Durchgänge wurden bewegungskorrigiert (*realigned*) und das anatomische Bild wurde auf das funktionelle gemittelte Bild

(*mean image*) koregistriert. Es wurde keine zeitliche Korrektur (*Slice time correction*) durchgeführt, da bei der Auswertung mit DCM für ein Block-Design bei kurzer TR und zeitlichen Differenzen bis zu 1 s keine Effekte des Zeitpunkts der Schichtakquisition auftreten (Kiebel et al., 2007).

Die anatomischen Bilder wurden segmentiert und die funktionellen Bilder wurden normalisiert. Zur anschließenden Glättung wurde eine dreidimensionale 8-mm-, sowie in einem separaten Durchgang eine dreidimensionale 4-mm-Gauß-Funktion (entspricht dem Glättungfilter (*smoothing-kernel*)) angewandt. Die unterschiedlichen Größen der beiden Gauß-Funktionen wurden verwendet, um eventuell auftretende Artefakte durch Glättung zu identifizieren.

Zur Modellspezifikation wurden für das allgemeine lineare Modell (ALM) auf Versuchspersonenebene die unterschiedlichen Bedingungen linke Hand (LH), rechte Hand (RH), beide Hände (BH), sowie die Zeitpunkte der Instruktionen als Regressoren definiert. Die Pausen wurden nicht definiert und bildeten damit die Ruhebedingung (*baseline*). Bewegungsparameter aus der Bewegungskorrektur (*realignment*) wurden als Kovariaten berücksichtigt, um in den Zeitserien weniger bewegungsbedingte Varianz zu erhalten. Mit dem ALM wurde für jeden einzelnen Voxel die BOLD-Aktivität über die gesamte Zeit der Messung (mit den unterschiedlichen Regressoren) ermittelt.

Die hämodynamische Antwortfunktion wurde im ALM berücksichtigt. Es wurde ein Hochpassfilter (*high-pass filter*) von 128 Hz angewandt, um niederfrequentes Rauschen zu minimieren.

Es wurden relevante Kontraste auf Versuchspersonenebene gebildet. Der p-Wert wurde auf 0,05 FWE-korrigiert festgelegt und die Bilder wurden mit einer Clustergröße von 10 Voxeln dargestellt.

Anschließend wurde die Gruppenstatistik berechnet. Mit den Daten aller Probanden wurde eine Varianzanalyse (ANOVA, *analysis of variance*) mit den definierten Bedingungen sowie den einzelnen Probanden als Faktoren durchgeführt. So konnten Kontraste der Aktivierungen über eine *random effects* Analyse auf Gruppenebene dargestellt werden.

Mithilfe der *Anatomy Toolbox* des Programmes SPM8 wurde die gemessene BOLD-Aktivität anatomischen Strukturen des Gehirns zugeordnet. Die Lokalisationen der Aktivierungen wurden als Koordinaten angegeben, sodass

eine Interpretation der Ergebnisse, also eine Zuordnung der gemessenen Aktivität zu funktionellen Regionen des Gehirns möglich wurde. Für die Identifizierung der Hauptaktivierungen mit der *Anatomie Toolbox* wurde für alle Bedingungen ein konservativer nicht FWE-korrigierter p-Wert $< 0,000000000000001$ ($p < 10^{-14}$) gewählt. So wurde sichergestellt, dass die tatsächlichen Hauptaktivierungen identifiziert wurden, da durch die große Probandenzahl und die relativ starke BOLD-Aktivierung durch das motorische Paradigma Areale als signifikant angezeigt werden, die nicht zu der hier untersuchten Fragestellung beitragen.

3.4.1 DCM-Analyse

Die DCM-Analyse wurde sowohl mit der in SPM8 integrierten Software-Version DCM10, als auch mit der von Grefkes et al. verwendeten Software-Version cDCM durchgeführt, um die Replizierbarkeit der Daten mit beiden Versionen zu untersuchen. Für beide DCM-Versionen wurde die Modellauswahl analog zu Grefkes mit AIC/BIC sowie mit der freien Energie F als Informationskriterium durchgeführt.

Als erster Schritt der DCM-Analyse wurden ROIs ausgewählt. Die Gruppenmaxima der ROI wurden für den M1, PMC und das SMA der rechten Hemisphäre über die *Conjunction*-Analyse (LH *vs. baseline* Session 1) \cap (LH *vs. baseline* Session 2) dargestellt. Die Maxima vom M1, PMC und SMA der linken Hemisphäre wurden über die *Conjunction*-Analyse (RH *vs. baseline* Session 1) \cap (RH *vs. baseline* Session 2) und die Maxima von V5 über die *Conjunction*-Analyse (LH *vs. baseline* Session 1 \cap LH *vs. baseline* Session 2) \cap (RH *vs. baseline* Session 1 \cap RH *vs. baseline* Session 2) \cap (BH *vs. baseline* Session 1 \cap BH *vs. baseline* Session 2) dargestellt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Gruppenmaxima für die Definition der ROIs.

ROI	MNI-Koordinaten rechte Hemisphäre (x,y,z)	MNI-Koordinaten linke Hemisphäre (x,y,z)
M1	40, -22, 56	-36, -26, 60
PMC	56, 4, 40	-56, 2, 36
SMA	-	-6, -6, 58
V5	44, -70, -2	-44, -72, 0

Nun wurden die Gruppenmaxima in den gewünschten Regionen aufgesucht und eine Kugel mit einem Radius von 16 mm für die Regionen V5 und M1 sowie eine Kugel mit einem Radius von 10 mm für die Regionen PMC und SMA um diese Gruppenmaxima herum gelegt. Bereiche, die innerhalb dieser Kugel lagen und keine signifikante Aktivierung zeigten, wurden abgeschnitten. Um die ROI für das rechte SMA festzulegen, wurde die Kugel so platziert, dass sich der gesamte Kugelinhalt auf der rechten Hemisphäre befand, da sich durch die *Conjunction*-Analyse (LH *vs.* baseline Session 1) \cap (LH *vs.* baseline Session 2) kein lokales Maximum im rechten sondern nur im linken SMA fand, was als Ausgangspunkt für die Lokalisation der ROI infrage gekommen wäre. Das weitere Vorgehen entsprach dem für alle anderen ROI.

Die auf diesem Wege erstellten Masken der einzelnen Regionen wurden auf die Aktivierungsdarstellung jeder Versuchsperson angewandt. Um letztendlich für jede Versuchsperson eine individuelle ROI zu erstellen, wurde innerhalb der erstellten Masken das globale Maximum auf Versuchspersonenebene ausgewählt. Für den M1, PMC und das SMA der rechten Hemisphäre wurde das Maximum jeder einzelnen Versuchsperson über die *Conjunction*-Analyse (LH *vs.* baseline Session 1) \cap (LH *vs.* baseline Session 2) definiert, für den M1, PMC und das SMA der linken Hemisphäre über die *Conjunction*-Analyse (RH *vs.* baseline Session 1) \cap (RH *vs.* baseline Session 2) und für V5 beider Hemisphären über die *Conjunction*-Analyse (LH *vs.* baseline Session 1 \cap LH *vs.* baseline Session 2) \cap (RH *vs.* baseline Session 1 \cap RH *vs.* baseline Session 2) \cap (BH *vs.* baseline Session 1 \cap BH *vs.* baseline Session 2) (in Tabelle 13 im Anhang 7.1 ist die individuelle Lokalisation der ROI für jeden Probanden aufgelistet). Um die einzelnen Maxima herum wurde jeweils eine Kugel mit einem Radius von 4

mm gelegt. Die auf diese Weise ausgewählten Kugeln wurden als ROI für alle der acht zu untersuchenden Regionen für die DCM-Auswertung der Daten beider Messungen definiert (siehe Abbildung 13).

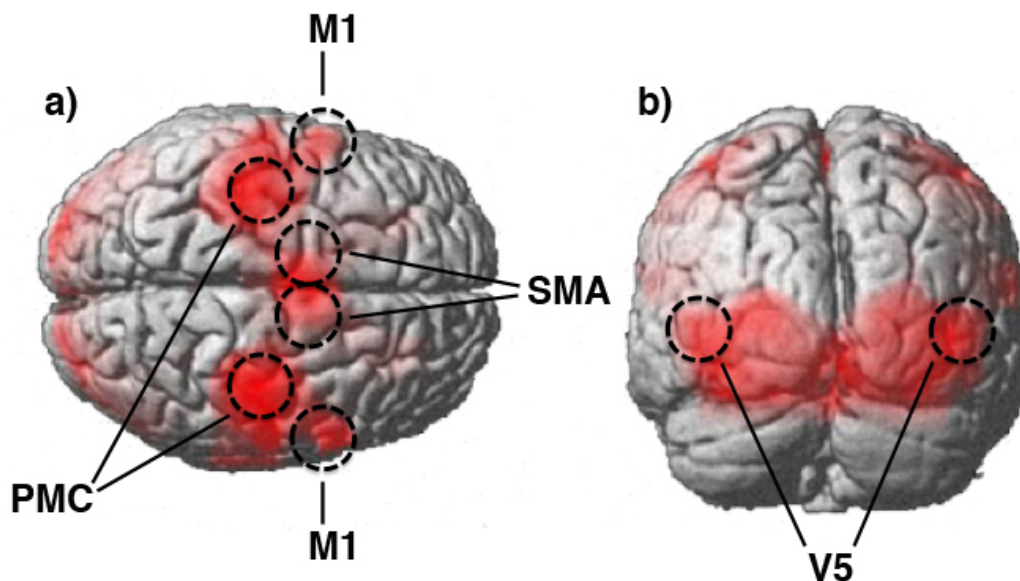


Abbildung 13: ROIs exemplarisch in die Darstellung des Kontrasts BH *vs.* baseline ($p < 0,05$, FWE-korrigiert) eingezeichnet. a) Ansicht von kranial b) Ansicht von okzipital.

Als Regressoren der DCM Analyse wurden die Bedingungen LH (linke Hand), RH (rechte Hand) und BH (beide Hände) definiert. Die Instruktionen wurden nicht als Regressoren berücksichtigt. Um die Konnektivität der ROIs zu berechnen, wurde ein bilineares Modell gewählt, bei dem stochastische Effekte nicht berücksichtigt werden.

Die intrinsische Konnektivität (also A-Matrix) wurde analog zu Grefkes et al. für alle vier Modelle gleich gewählt. Grefkes et al. berücksichtigten für das Modell intrinsischer Konnektivität Daten anatomischer Konnektivität aus der *Cocomac* Datenbank (www.cocomac.g-node.org). Dabei entstand ein Modell, in dem alle motorischen ROIs miteinander verbunden sind: Es werden also intrinsische Verbindungen zwischen den M1 beider Hemisphären, zwischen beiden M1 und den PMC und SMA beider Hemisphären, zwischen beiden SMA, sowie den PMC und SMA beider Hemisphären und zwischen den PMC beider Hemisphären angenommen. Als Inputregion (C-Matrix) wurden für alle vier Modelle die Regionen V5 beider Hemisphären gewählt. Von beiden V5 aus führen unidirektionale Verbindungen zum PMC und SMA beider Hemisphären (siehe Abbildung 14).

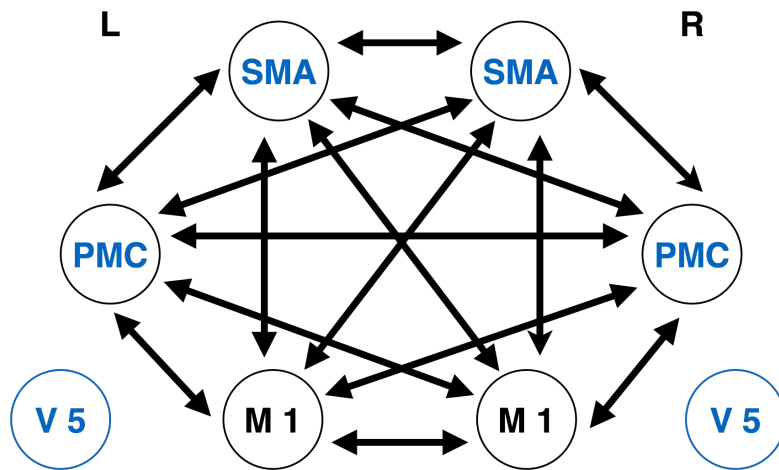


Abbildung 14: Darstellung der intrinsischen Konnektivität zwischen den ROI (A-Matrix) und der Inputregion V5 des visuellen Stimulus (C-Matrix). Beide V5 projizieren in die blau beschrifteten Regionen beider Hemisphären.

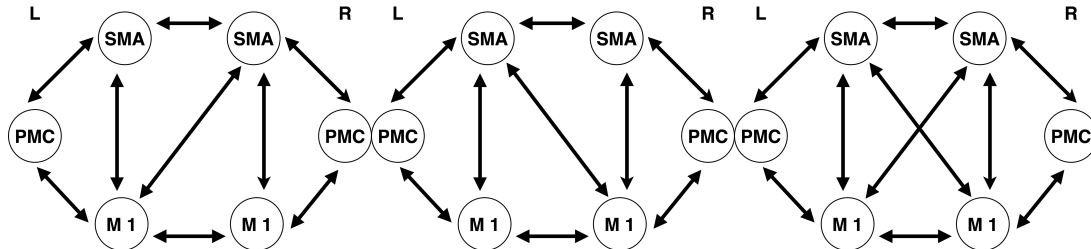
Als B-Matrix wurden die von Grefkes et al. getesteten vier Modelle aufgestellt und miteinander verglichen. Allgemein kann unterschieden werden, dass Modelle 1 und 2 asymmetrisch und Modelle 3 und 4 symmetrisch aufgebaut sind. Die Modelle nehmen in ihrer Komplexität von Modell 1 bis 4 zu.

Linke Hand

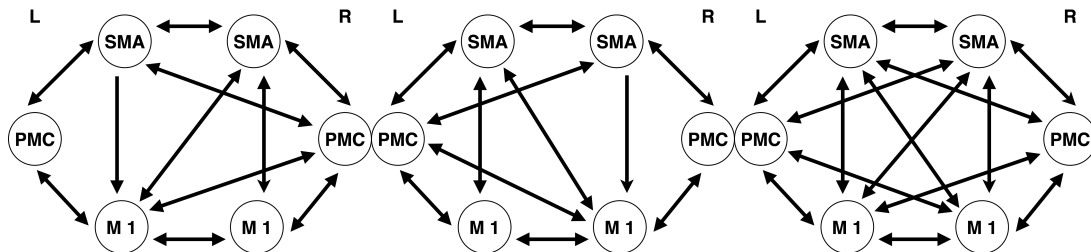
Rechte Hand

Beide Hände

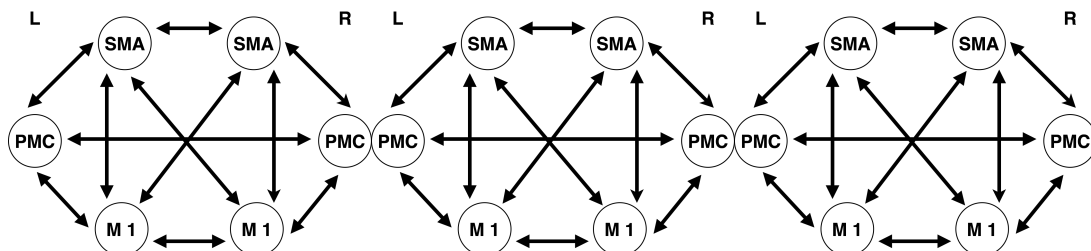
Modell 1:



Modell 2:



Modell 3:



Modell 4:

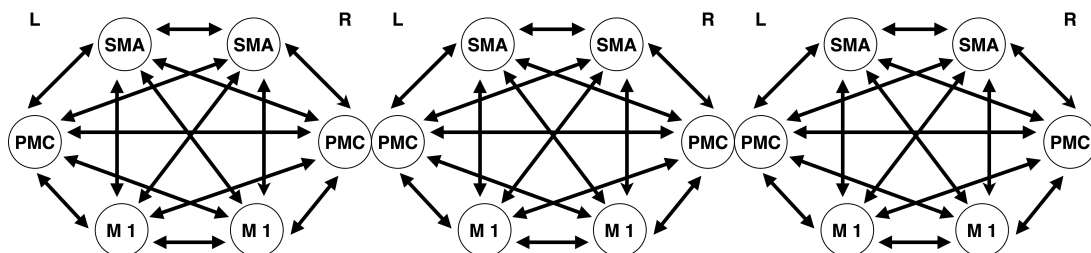


Abbildung 15: Die vier aufgestellten Konnektivitätsmodelle unter den Bedingungen linke Hand, rechte Hand und beide Hände. L= linke Hemisphäre, R= Rechte Hemisphäre

Die wichtigsten spezifischen Unterschiede sind folgende: In Modell 1 wird eine besondere Rolle des kontralateralen SMA in der Modulation (Hemmung) des ipsilateralen M1 bei einhändigen Faustschlüssen durch eine angenommene bidirektionale Verbindung zwischen beiden Regionen angenommen. In Modell 2 bekommt der kontralaterale PMC zusätzlich zu den in Modell 1

angenommenen Verbindungen eine Rolle in der Modulation des ipsilateralen M1, sowie des ipsilateralen SMA bei einhändigen Faustschlüssen durch angenommene bidirektionale Verbindungen zwischen den Regionen. In Modell 3 haben die SMA beider Hemisphären modulierende Verbindungen zu den M1 der jeweils anderen Hemisphäre. Zusätzlich besteht zwischen beiden PMC eine modulierende Verbindung. In Modell 4 bestehen bidirektionale Verbindungen zwischen allen untersuchten motorischen Regionen.

Zum Modellvergleich wurde in cDCM und DCM10 mit der freien Energie F eine *random effects* Analyse durchgeführt. Bei der Auswertung mit cDCM und BIC/AIC wurde eine *fixed effect* Analyse durchgeführt. Für das Gewinnermodell wurden mittels *one sample T-test* signifikante Verbindungen innerhalb des Modells errechnet (FDR-korrigiert für multiple Testungen).

4. ERGEBNISSE

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der BOLD-Aktivität (Kap. 4.1) und anschließend die der DCM-Analyse dargestellt. Die Ergebnisse der DCM-Analyse werden für die unterschiedlichen DCM-Versionen in separaten Kapiteln beschrieben (Kap. 4.2 und 4.3).

4.1 BOLD-Aktivität

Die BOLD-Aktivität unter den jeweiligen Bedingungen (links, rechts, beide) wurde mit den Kontrasten LH *vs. baseline*, RH *vs. baseline* und BH *vs. baseline* dargestellt ($p < 0,05$, FWE-korrigiert). Im Vergleich zur Ruhebedingung fand sich erhöhte BOLD-Aktivität während ein- und beidhändigen Faustschlüssen nach einem blinkenden visuellen Stimulus unter anderem im visuellen Kortex, SMA, PMC, M1, Cerebellum, Thalamus, Putamen, Pallidum, Gyrus postcentralis sowie Gyrus fusiformis.

Bei einhändigen Bewegungen der linken sowie der rechten Hand, wurde in der jeweils kontralateralen Hemisphäre verstärkte BOLD-Aktivität gemessen. Allerdings zeigten auch Areale der jeweils ipsilateralen Hemisphäre BOLD-Aktivität bei einhändigen Handbewegungen. Bei beidhändigen Handbewegungen zeigten sich Aktivierungen in motorischen Arealen beider Hemisphären.

4.1.1 BOLD-Aktivierung bei Faustschlüssen der linken Hand

Unter der Bedingung LH, also beim Schließen der Faust mit der linken Hand, fand sich eine im Vergleich zur Ruhebedingung signifikante BOLD-Aktivierung in den kontralateralen Regionen M1, PMC, SMA, Thalamus, Putamen, Pallidum, Gyrus fusiformis sowie im Gyrus postcentralis (siehe Abbildung 16, Tabelle 2). Signifikante Aktivierungen fanden sich außerdem im visuellen Kortex (V5) und im Cerebellum auf beiden Hemisphären.

Auf der ipsilateralen Hemisphäre fanden sich folgende signifikante Aktivierungen im Vergleich zur Ruhebedingung: SMA, PMC sowie der Gyrus postcentralis.

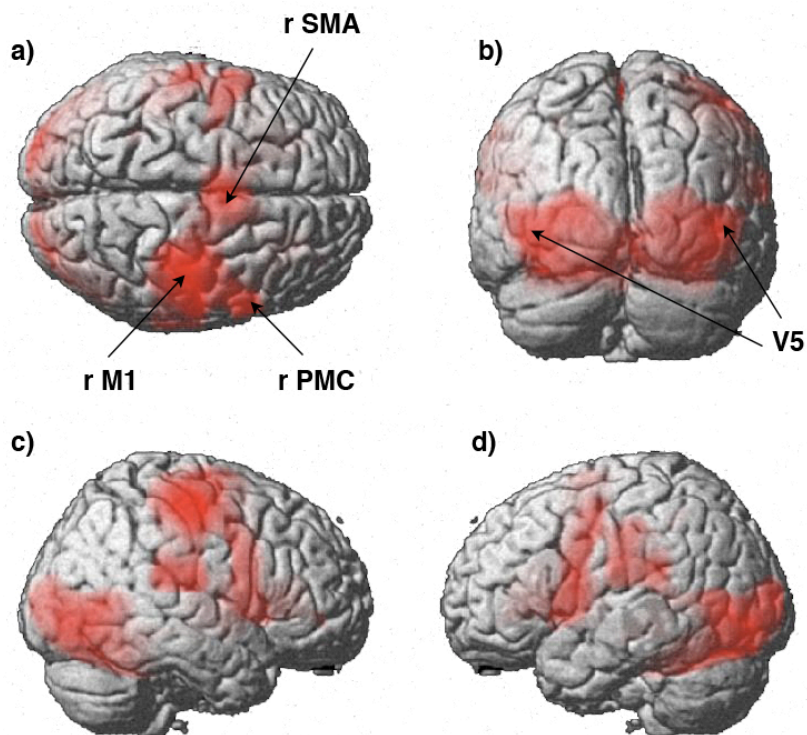


Abbildung 16: Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts LH *vs.* baseline. r = rechts a) Ansicht von kranial b) Ansicht von okzipital c) rechte Hemisphäre d) linke Hemisphäre. ($p < 0,05$ FWE-korrigiert, Clustergröße 10).

Tabelle 2: Hauptaktivierungen und MNI-Koordinaten der lokalen Maxima des Kontrasts LH *vs. baseline* , $p < 10^{-14}$ (unkorrigiert)

Cluster (Clustergröße in Voxel)	Aktivierte Hirnregion	MNI-Koordinaten (x,y,z)	T- Wert
1 (9792)	Cerebellum links	- 16, -48 -20	21,34
	V5 links	-44, -72, 0	16,38
	V5 rechts	44, -68, 0	16,19
	Cerebellum rechts	32, -58, -22	14,5
	Gyrus fusiformis rechts	30, -80, -10	13,87
2 (2422)	M1 (Gyrus precentralis, Area 4a) rechts	40, -22, 56	23,54
	Gyrus postcentralis (Area 1) rechts	54, -16, 50	13,28
	PMC (Gyrus precentralis, Area 6) rechts	56, 4, 40	10,26
3 (993)	PMC (Gyrus precentralis, Area6) links	-58, 2, 36	11,26
4 (947)	SMA links	-2, -2, 60	14,48
6 (444)	Pallidum rechts	26, 0, -4	10,87
7 (184)	Thalamus rechts	16, -18, 4	11,62
8 (32)	Putamen links	-22, -2, 12	8,90

4.1.2 BOLD-Aktivierung bei Faustschlüssen der rechten Hand

Unter der Bedingung RH, also beim Schließen der Faust mit der rechten Hand, fand sich im Vergleich zur Ruhebedingung eine signifikante BOLD-Aktivierung im kontralateralen M1, PMC, SMA, Putamen, Pallidum, Thalamus, sowie im

kontralateralen Gyrus postcentralis. Signifikante Aktivierungen fanden sich außerdem in V5 beider Hemisphären.

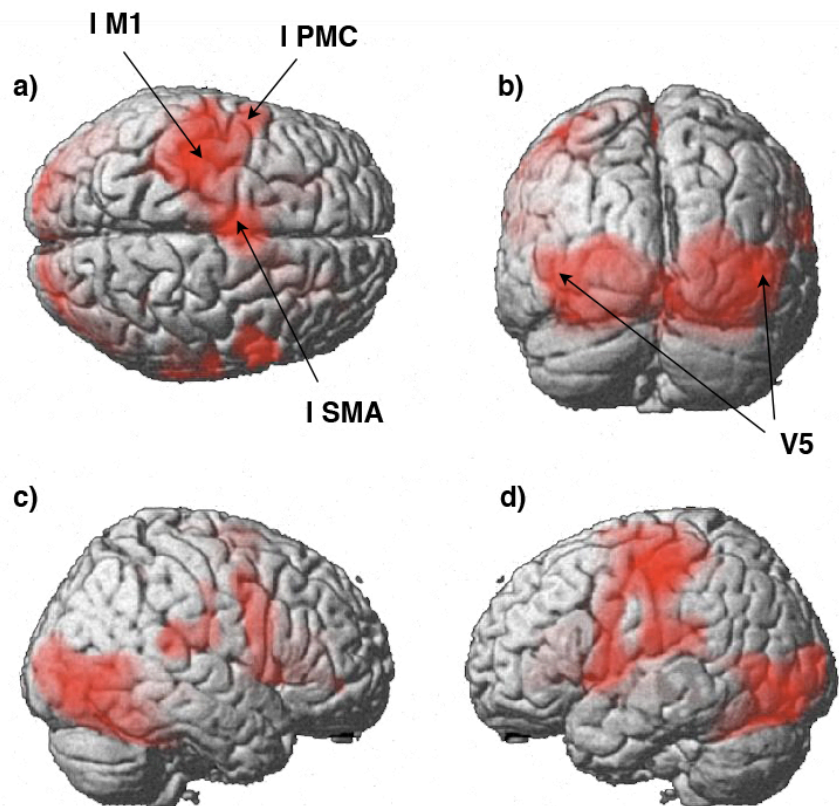


Abbildung 17: Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts RH *vs.* baseline. l = links a) Ansicht von kranial b) Ansicht von okzipital c) rechte Hemisphäre d) linke Hemisphäre. ($p < 0,05$ FWE-korrigiert, Clustergröße 10)

Auf der ipsilateralen Hemisphäre fanden sich folgende signifikante Aktivierungen im Vergleich zur Ruhebedingung: PMC, Gyrus fusiformis sowie das Cerebellum.

Tabelle 3: Aktivierte Hirnareale und lokale Maxima des Kontrasts RH *vs.* baseline , $p < 10^{-14}$ (unkorrigiert)

Cluster (Clustergröße in Voxel)	Aktivierte Hirnregion	MNI-Koordinaten (x,y,z)	T- Wert
1 (8770)	Cerebellum rechts	24, -48, -22	23,22
	V5 rechts	46, -68, 0	16,25
	V5 links	-44, -72, 0	15, 61
	Gyrus fusiformis rechts	32, -80, -14	13,43
2 (4077)	M 1 (Gyrus precentralis, Area 4a) links	-36, -26, 60	24, 32
	Gyrus postcentralis (Area 1) links	-56, -20, 46	13,50
	PMC links	-52, -6, 46	11,61
3 (954)	SMA (Area 6) links	-6, -6, 58	15,58
4 (568)	Putamen links	-26, -2, -2	11,29
	Pallidum links	-22, -4, -2	11,20
5 (222)	PMC (Gyrus precentralis Area 6) rechts	56, 2, 44	10,92
6 (170)	Thalamus links	-14, -20, 4	11,79

4.1.3 BOLD-Aktivierung bei beidhändigen Faustschlüssen

Unter der Bedingung BH, also beim beidhändigen Faustschluss, fand sich im Vergleich zur Ruhebedingung eine signifikante BOLD-Aktivität in folgenden Regionen beider Hemisphären: Im M1, PMC, SMA sowie im Cerebellum, der Vermis cerebelli und in V5.

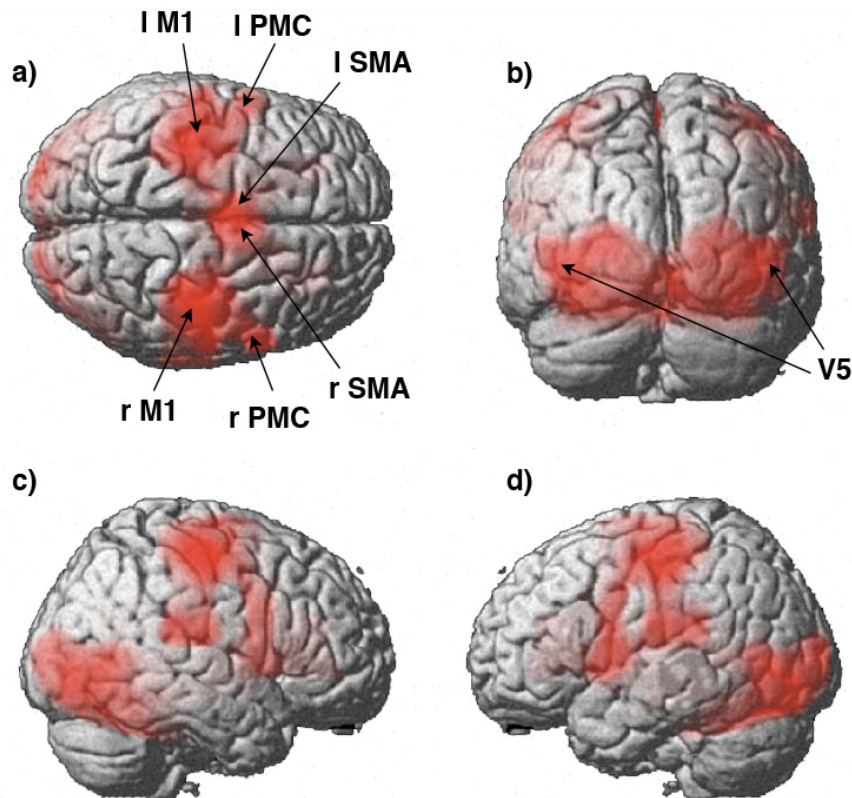


Abbildung 18: Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts BH *vs.* baseline. l = links, r = rechts a) Ansicht von kranial b) Ansicht von okzipital c) rechte Hemisphäre d) linke Hemisphäre. ($p < 0,05$ FWE-korrigiert, Clustergröße 10)

Außerdem war signifikante Aktivierung im rechten primär somatosensorischen Kortex, rechten Putamen und rechten Thalamus zu sehen.

Tabelle 4: Aktivierte Hirnareale und lokale Maxima des Kontrasts BH *vs.* baseline , $p < 10^{-14}$
(unkorrigiert)

Cluster (Clustergröße in Voxel)	Aktivierte Hirnregion	MNI-Koordinaten (x,y,z)	T- Wert
1 (12521)	Cerebellum rechts	22, - 48, -22	23,42
	Cerebellum links	-16, -48, -20	21,85
	Vermis Cerebelli links	-2, -60, -14	18,96
	Vermis Cerebelli rechts	6, - 58, -14	15,56
	V5 rechts	44, -68, 0	16,41
	V5 links	-44, -72, 0	16,32
2 (5146)	M1 (Gyrus precentralis, Area 4a) links	-36, -26, 60	23,96
	PMC links	-56, 2, 36	10,38
3 (2173)	M1 (Gyrus precentralis, Area 4a) rechts	40, -22, 56	23,18
	PMC rechts	54, 4, 40	9,56
4 (1513)	SMA links (Area 6)	-4, -6, 58	16,19
5 (572)	Thalamus rechts	16, -18, 4	11,33
	Putamen rechts	26, 2, 2	10,48
	Pallidum rechts	20, -2, -2	10,20

Die Ergebnisse für die Kontraste LH *vs.* baseline \cap RH *vs.* baseline, LH *vs.* RH, RH *vs.* LH sowie RH+LH *vs.* baseline sind im Anhang zu finden (Abbildungen 40-43, Tabellen 14-17).

Um Hirnareale darzustellen, die bei beidhändigen Faustschlüssen im Vergleich zu einhändigen Faustschlüssen aktiv sind wurde eine *Conjunction* -Analyse des Kontrasts BH *vs.* LH \cap BH *vs.* RH durchgeführt (siehe Abbildungen 19-22).

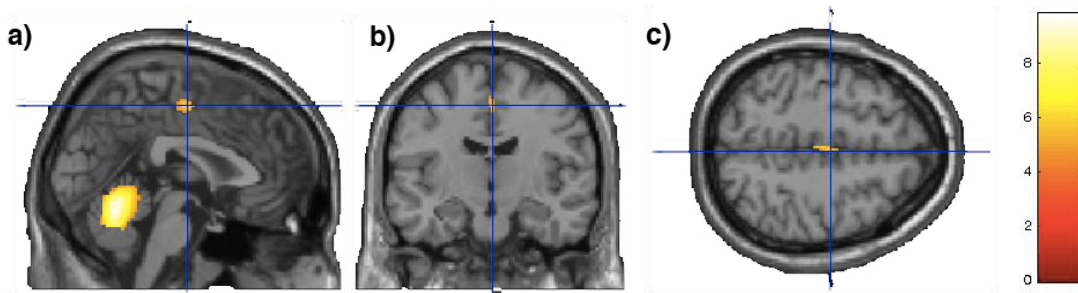


Abbildung 19: Darstellung der Conjunction Analyse BH *vs.* LH \cap BH *vs.* RH ($p < 0,05$, FWE-korrigiert). Der Schnittpunkt der Koordinaten befindet sich bei 2, -12, 52, dies entspricht dem SMA. a) Sagittaler Schnitt durch den Sulcus centralis b) frontales Schnittbild c) horizontales Schnittbild. Die Farbskala entspricht den T-Werten der Aktivierung.

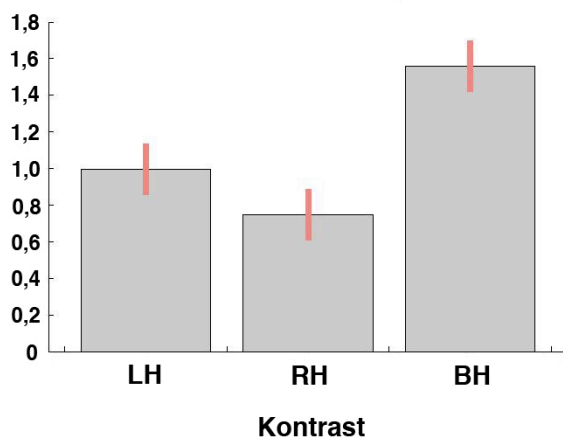


Abbildung 20: Aktivierung von SMA unter den drei Bedingungen: Auf der X-Achse ist der jeweilige Kontrast dargestellt, auf der Y-Achse die Aktivierungsstärke operationalisiert durch Kontrastgewichte (*Contrast estimates*) für die Aktivierung der Koordinaten 2, -12, 52 (SMA) die in Abbildung 19 dargestellt ist.

Dabei zeigt sich ein signifikanter Aktivierungsunterschied bei den Koordinaten 2, -12, 52 (entspricht dem SMA) sowie bei den Koordinaten 0, -60, -18 (entspricht Vermis cerebelli). Die Aktivierung des SMA lag in einem Cluster aus 47 signifikant aktivierten Voxeln, die Aktivierung im Cerebellum bestand aus 442 Voxeln (beides $p < 0,05$, fwe-korrigiert).

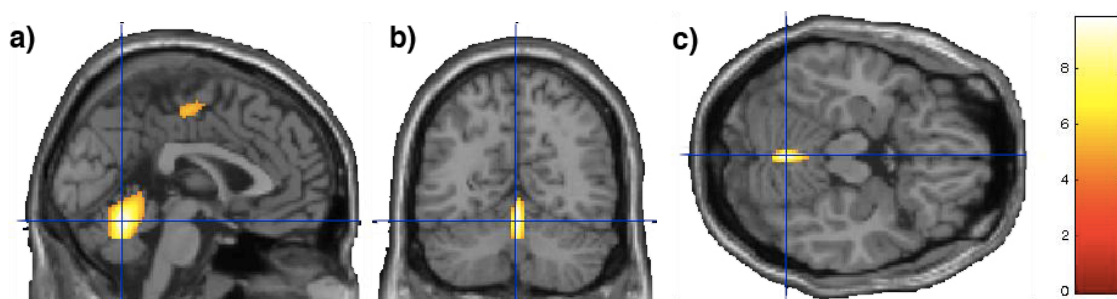


Abbildung 21: Darstellung der Conjunction Analyse BH *vs.* LH \cap BH *vs.* RH ($p < 0,05$, FWE-korrigiert). Der Schnittpunkt der Koordinaten befindet sich bei 0, -60, -18, dies entspricht der Vermis Cerebelli a) Sagittaler Schnitt durch den Sulcus centralis b) frontales Schnittbild c) horizontales Schnittbild. Die Farbskala entspricht den T-Werten der Aktivierung.

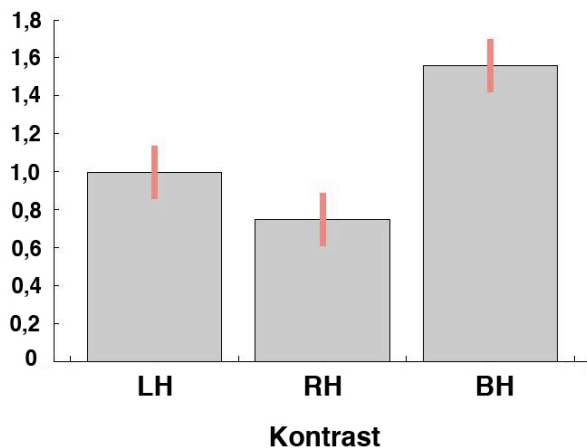


Abbildung 22: Aktivierung der Vermis cerebelli unter den drei Bedingungen: Auf der X-Achse ist der jeweilige Kontrast dargestellt, auf der Y-Achse die Aktivierungsstärke operationalisiert durch Kontrastgewichte für die Aktivierung der Koordinaten 0, -60, -18 (Vermis Cerebelli), die in Abbildung 21 dargestellt ist.

Nach Vorverarbeitung mit einem Glättungsfilter von 4 mm wurde die *Conjunction*-Analyse wiederholt (siehe Abbildungen 23-26).

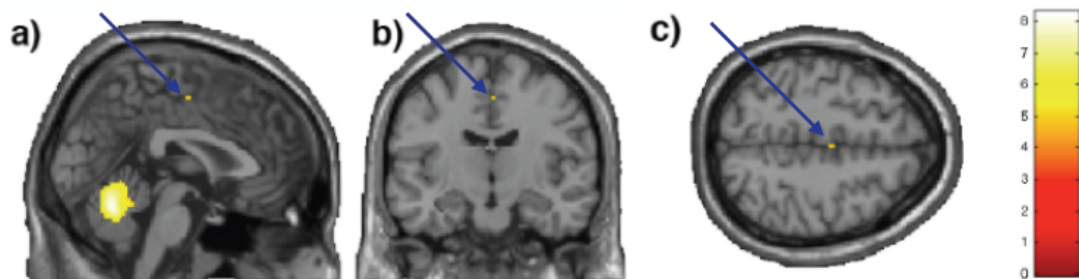


Abbildung 23: Darstellung der Conjunction Analyse BH *vs.* LH \cap BH *vs.* RH ($p < 0,05$, FWE-korrigiert) bei Verwendung eines Glättungsfilters von 4 mm. Die Pfeile zeigen auf die aktivierten Voxeln bei 2, -12, 52, dies entspricht dem SMA. a) Sagittaler Schnitt durch den Sulcus centralis b) frontales Schnittbild c) horizontales Schnittbild. Die Farbskala entspricht den T-Werten der Aktivierung.

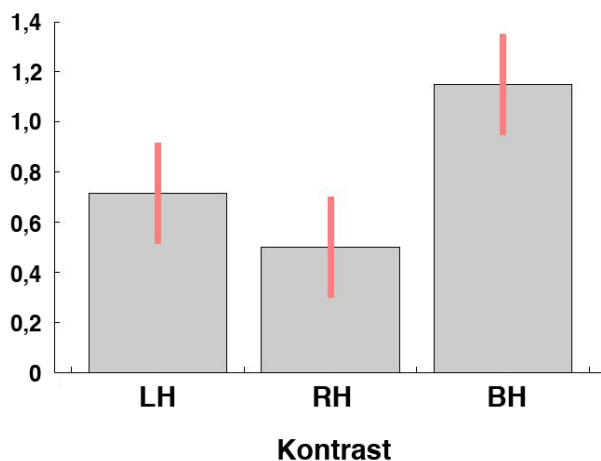


Abbildung 24: Aktivierung von SMA unter den drei Bedingungen bei Verwendung eines Glättungsfilters von 4 mm: Auf der X-Achse ist der jeweilige Kontrast dargestellt, auf der Y-Achse die Aktivierungsstärke operationalisiert durch Kontrastgewichte (*Contrast estimates*) für die Aktivierung der Koordinaten 2, -12, 52 (SMA) die in Abbildung 23 dargestellt ist.

Dabei zeigte sich in 2, -12, 52 (entspricht dem SMA) eine signifikante Aktivierung, die in einem Cluster von 2 Voxeln lag. Des Weiteren zeigten sich Aktivierungen mit einem Maximum in 0, -60, -18 (entspricht Cerebellum) in einem Cluster von 185 Voxeln.

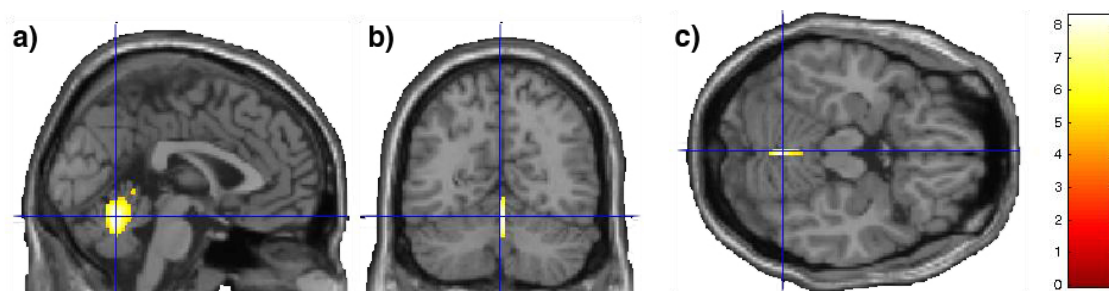


Abbildung 25: Darstellung der Conjunction Analyse BH vs. LH \cap BH vs. RH ($p < 0,05$, FWE-korrigiert) bei Verwendung eines Glättungsfilters von 4 mm. Der Schnittpunkt der Koordinaten befindet sich bei 0, -60, -18, dies entspricht der Vermis Cerebelli a) Sagittaler Schnitt durch den Sulcus centralis b) frontales Schnittbild c) horizontales Schnittbild. Die Farbskala entspricht den T-Werten der Aktivierung.

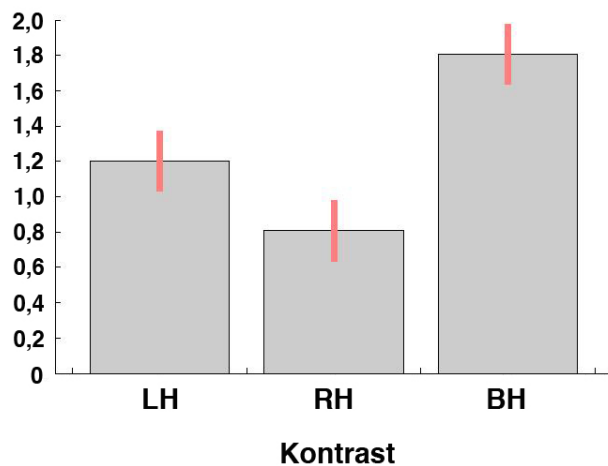


Abbildung 26: Aktivierung der Vermis Cerebelli unter den drei Bedingungen bei Verwendung eines Glättungsfilters von 4 mm: Auf der X-Achse ist der jeweilige Kontrast dargestellt, auf der Y-Achse die Aktivierungsstärke operationalisiert durch Kontrastgewichte für die Aktivierung der Koordinaten 0, -60, -18 (Vermis Cerebelli), die in Abbildung 25 dargestellt ist.

4.2 Analyse mit cDCM in SPM5

Die erhobenen Daten wurden zunächst mit der Softwareversion cDCM in SPM5 ausgewertet (entspricht weitestgehend dem von Grefkes et al. (2008) verwandten cDCM). Dabei erfolgte die Bayes'sche Modellauswahl sowohl mit BIC und AIC als auch mit F als Informationskriterium.

Für die Gewinnermodelle der verschiedenen angewandten DCM-Versionen und Informationskriterien finden sich die ermittelten Kopplungsparameter einschließlich der nicht-signifikanten sowie deren Standardabweichungen im Anhang als Tabellen 18-27. Im Folgenden werden signifikante Verbindungen einschließlich ihrer Kopplungsparameter grafisch dargestellt. Die Bezeichnungen ipsi- und kontralateral werden immer bezüglich der jeweiligen Bedingung verwandt.

4.2.1 Akaike's Information Criterion und Bayesian Information Criterion

Unter Verwendung der Informationskriterien AIC und BIC war Modell 1 nach Berechnung der Gruppen-Bayes-Faktoren das Gewinnermodell (siehe TabelleX). Der *positive evidence ratio* für Modell 1 war 33:0. Modell 1 erklärt also bei 33 von 33 Versuchspersonen die Daten am besten.

Tabelle 5: Gruppen-Bayes-Faktoren von Modell 1 in Beziehung zu den drei weiteren untersuchten Modellen. In Matlab werden keine Werte $> 10^{300}$ angegeben, sodass davon auszugehen ist, dass die Gruppen-Bayes-Faktoren mindestens dem angegebenen Wert entsprechen.

	BIC	AIC
Modell 2	$\geq 10^{300}$	$7,32 \times 10^{182}$
Modell 3	$\geq 10^{300}$	$3,34 \times 10^{134}$
Modell 4	$\geq 10^{300}$	$\geq 10^{300}$

Für die intrinsische Aktivität von Modell 1 sind die Mittelwerte der signifikanten Verbindungen ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert) zwischen den motorischen Arealen in Abbildung 27 dargestellt.

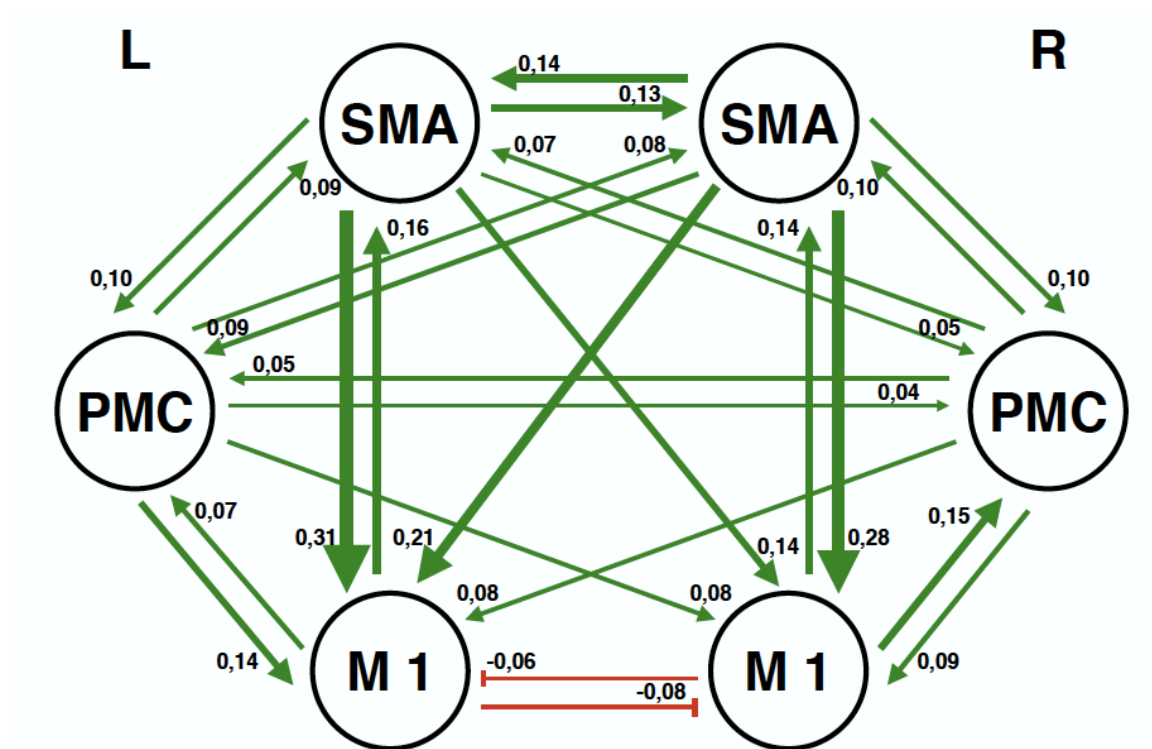


Abbildung 27: Intrinsische Aktivität (A-Matrix) von Modell 1. L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind. Aus Gründen der Übersicht wird die Dicke der Pfeile bei Kopplungsparametern $\geq 0,30$ Hz in Zehnerschritten angepasst.

Es zeigten sich überwiegend exzitatorische Einflüsse zwischen den untersuchten motorischen Arealen. Die stärksten exzitatorischen Verbindungen bestanden zwischen SMA und M1 der jeweiligen Hemisphären mit Kopplungsparametern von 0,28 bzw. 0,31 Hz. Zwischen den Hemisphären bestanden, bis auf eine schwache negative Kopplung von -0,08 bzw. -0,06 Hz zwischen beiden M1, ebenfalls exzitatorische Einflüsse. Die stärksten Verbindungen zeigten sich dabei zwischen beiden SMA mit 0,14 und 0,13 Hz, sowie von den SMA zu den jeweiligen kontralateralen M1. Hier war insbesondere die Aktivierung von rechtem SMA zum linken M1 mit 0,21 Hz stark ausgeprägt. Die Verbindungsstärke des linken SMA zum rechten M1 betrug im Mittel 0,14 Hz. In der Grafik nicht eingezeichnet ist die intrinsische Konnektivität von beiden V5 zum und SMA beider Hemisphären. Alle von beiden V5 ausgehenden Verbindungen waren signifikant exzitatorisch (Siehe Tabelle 18 im Anhang).

Unter der Bedingung LH, also bei einhändigen Faustschlüssen mit der linken Hand, zeigten sich signifikante exzitatorische Verbindungen vom kontralateralen SMA und PMC zum M1 der gleichen Hemisphäre (siehe Abbildung 28). Dabei war der exzitatorische Einfluss vom SMA zum M1 auf der kontralateralen Hemisphäre mit 0,19 Hz am stärksten. Der ipsilaterale M1 wurde vom SMA und PMC der ipsilateralen Hemisphäre mit einer Kopplungsstärke von -0,16 Hz bzw. -0,10 Hz inhibitorisch beeinflusst. Zusätzlich zeigten sich zum ipsilateralen M1 im Vergleich zu den genannten Verbindungen mit -0,25 bzw. -0,17 Hz stärkere inhibierende Verbindungen durch das SMA und den M1 der kontralateralen Hemisphäre. Alle von beiden V5 ausgehenden Verbindungen waren signifikant exzitatorisch (siehe Tabelle 23 im Anhang).

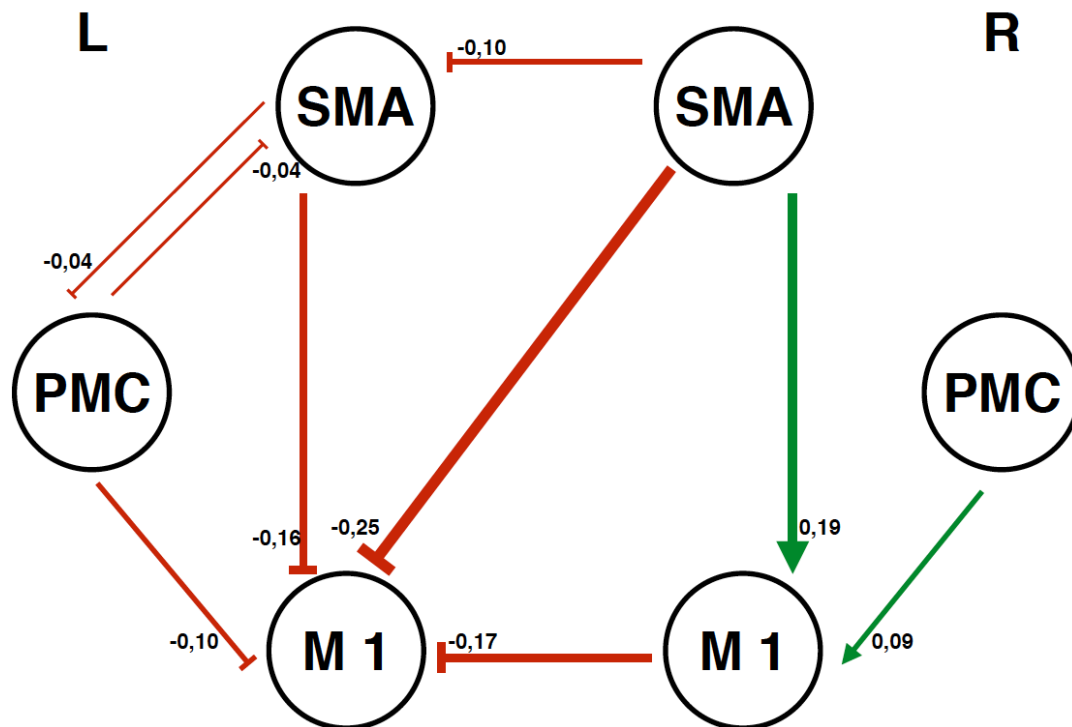


Abbildung 28: Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung LH (B-Matrix Modell 1). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

Unter der Bedingung RH, also bei einhändigen Faustschlüssen mit der rechten Hand zeigten sich exzitatorische Einflüsse vom kontralateralen SMA und PMC zum M1 der gleichen Hemisphäre (siehe Abbildung 29). Dabei waren die exzitatorischen Verbindungen vom SMA zum M1 der kontralateralen Hemisphäre mit 0,17 Hz am stärksten. Der ipsilaterale M1 wurde vom SMA und PMC der gleichen Hemisphäre inhibitorisch beeinflusst. Zusätzlich wurde der ipsilaterale M1 durch das SMA und den M1 der kontralateralen Hemisphäre mit -0,19 bzw. -0,16 Hz vergleichsweise stark inhibitorisch beeinflusst. Der für die motorische Aktivität als Voraussetzung bestehende visuelle Input zeigte signifikante exzitatorische Verbindungen (siehe Tabelle 23 im Anhang).

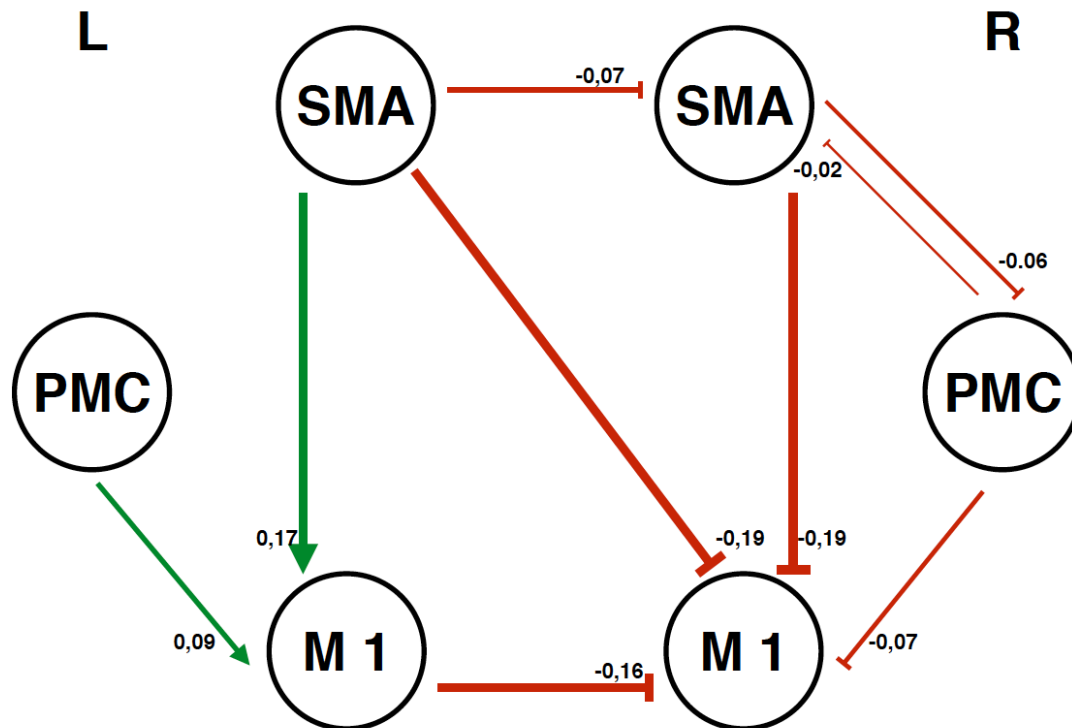


Abbildung 29: Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung RH (B-Matrix Modell 1). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

Unter der Bedingung BH, also bei beidhändigen Faustschlüssen zeigte sich ein nahezu symmetrisches Bild an Verbindungen. Alle Verbindungen zu beiden M1 waren exzitatorisch. Der stärkste den M1 aktivierende Einfluss der gleichen Hemisphäre kam mit 0,10 links bzw. 0,14 Hz rechts jeweils vom SMA. Bei den interhemisphärischen Verbindungen zeigten sich zwischen beiden M1 sowie vom SMA zum M1 der jeweils anderen Hemisphäre exzitatorische Verbindungen. Alle weiteren von den M1 ausgehenden Verbindungen (zum ipsilateralen PMC sowie zu ipsi- und kontralateralem SMA) waren inhibitorisch mit einer Stärke zwischen -0,07 bis -0,03 Hz. Der für die motorische Aktivität als Voraussetzung bestehende visuelle Input war signifikant positiv (siehe Tabelle 23 im Anhang).

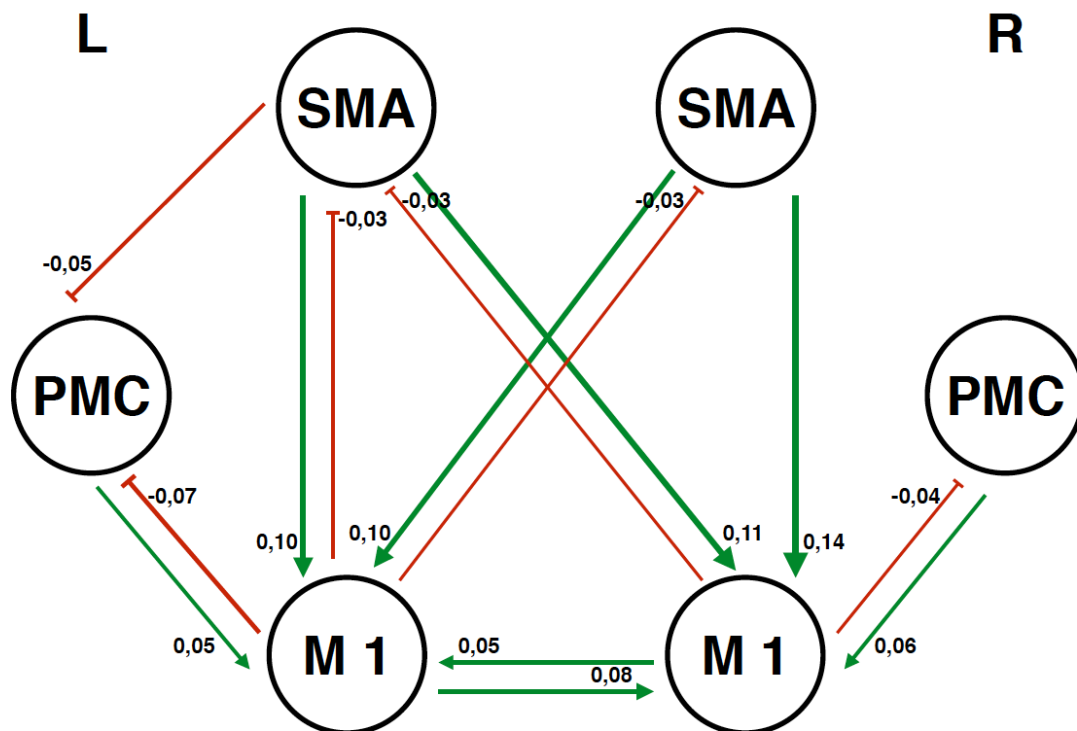


Abbildung 30: Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung BH (B-Matrix Modell 1). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

4.2.2 Freie Energie

Unter der Verwendung von F als Informationskriterium für die Bayes'sche Modellauswahl hatte Modell 4 eine *exceedance probability* von 1, damit ist Modell 4 als Gewinnermodell 100% wahrscheinlicher als die anderen Modelle.

Tabelle 6: *Exceedance probability* aller 4 Modelle.

	<i>Exceedance probability</i>
Modell 1	0
Modell 2	0
Modell 3	0
Modell 4	1

Für die intrinsische Aktivität zeigten sich dabei die in Abbildung 31 dargestellten signifikanten Verbindungen zwischen den untersuchten Regionen ($p < 0,0047$ FDR- korrigiert).

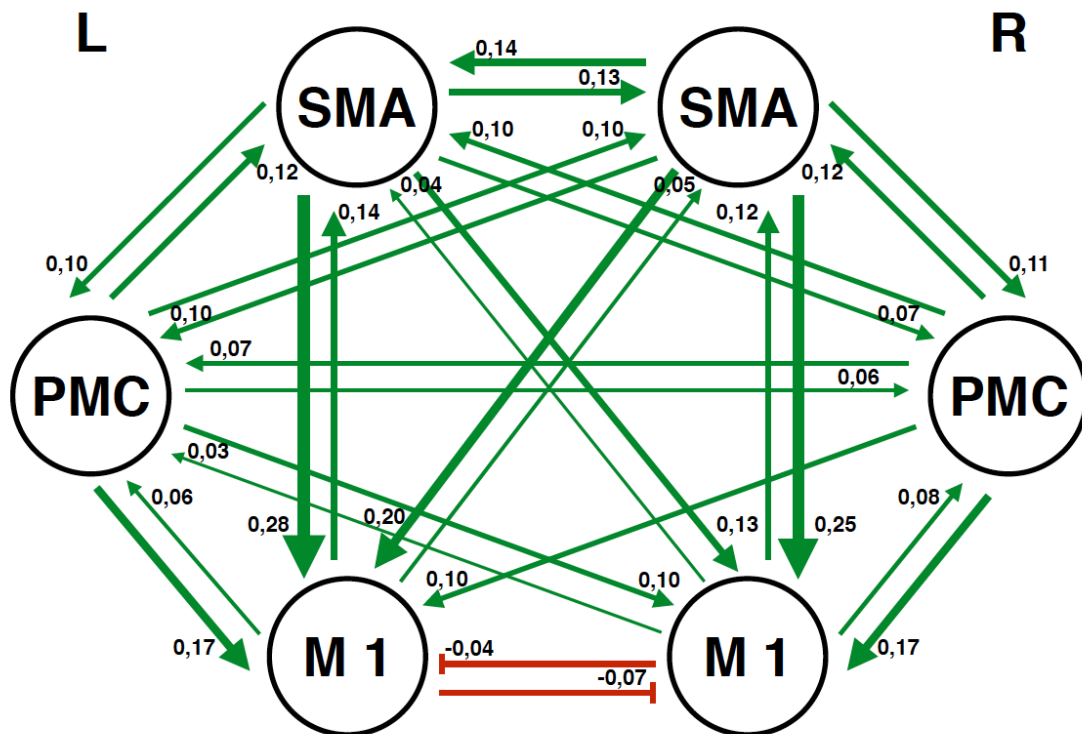


Abbildung 31: Intrinsische Aktivität (A-Matrix) von Modell 4. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0047$ FDR- korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

Es zeigten sich überwiegend exzitatorische Verbindungen zwischen den untersuchten Regionen. Der größte exzitatorische Einfluss bestand dabei jeweils vom SMA zum M1 der gleichen Hemisphäre mit 0,28 bzw. 0,25 Hz. Die einzigen inhibitorischen Verbindungen bestanden zwischen den M1 beider Hemisphären mit -0,04 bzw. -0,07 Hz. Ansonsten waren auch die interhemisphärischen Einflüsse rein exzitatorisch. Hier bestanden die stärksten exzitatorischen Verbindungen zwischen dem SMA und M1 der kontralateralen Hemisphäre mit 0,2 bzw. 0,13 Hz sowie zwischen den SMA beider Hemisphären mit 0,13 bzw. 0,14 Hz.

Unter der Bedingung LH, also bei Faustschlüssen der linken Hand zeigten sich exzitatorische Einflüsse vom kontralateralen SMA und PMC zum M1 der gleichen Hemisphäre mit 0,15 bzw. 0,09 Hz, sowie ebenfalls vom ipsilateralen SMA und PMC zum M1 der rechten Hemisphäre mit 0,08 bzw. 0,11 Hz (siehe Abbildung 32). Der ipsilaterale M1 wurde von beiden SMA und beiden PMC sowie von M1 der rechten Hemisphäre mit Kopplungsstärken von -0,10 bis -0,20 Hz inhibiert. Das SMA und der PMC der linken Hemisphäre wurden sowohl von der ipsilateralen als auch der kontralateralen Hemisphäre

inhibitorisch beeinflusst. Der für die motorische Aktivität als Voraussetzung bestehende visuelle Input war für beide V5 signifikant exzitatorisch (siehe Tabelle 27 im Anhang).

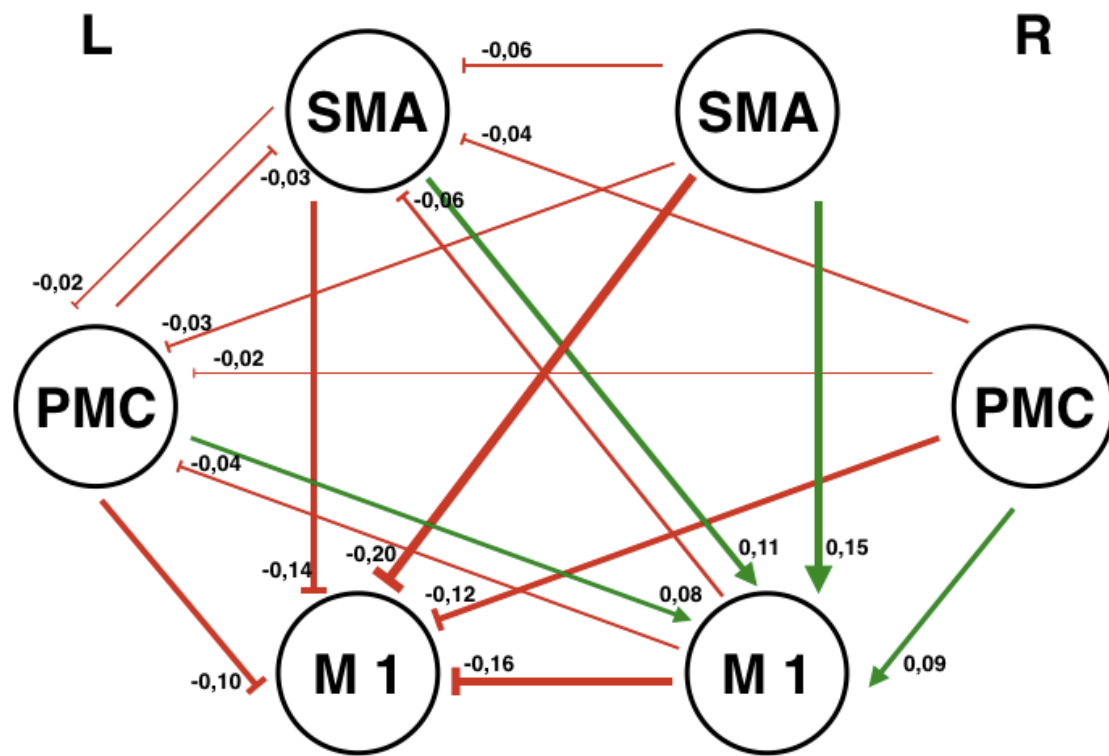


Abbildung 32: Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung LH (B-Matrix Modell 4). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0047$ FDR- korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

Unter der Bedingung RH, also bei Faustschlüssen der rechten Hand, wurde der M1 der kontralateralen Hemisphäre sowohl vom SMA und PMC der linken Hemisphäre mit 0,13 bzw. 0,09 Hz als auch vom SMA und PMC der rechten Hemisphäre mit 0,12 bzw. 0,06 Hz exzitatorisch beeinflusst (siehe Abbildung 33). Zwei weitere vergleichsweise schwache exzitatorische Verbindungen bestanden vom rechten M1 zu beiden PMC. Der M1 der rechten Hemisphäre wurde sowohl vom rechten PMC und SMA als auch vom SMA, PMC und M1 der linken Hemisphäre inhibitorisch beeinflusst. Außerdem wurden das SMA und der PMC der rechten Hemisphäre vom SMA, PMC und M1 der linken Hemisphäre inhibiert. Der für die motorische Aktivität als Voraussetzung bestehende visuelle Input war für beide V5 signifikant exzitatorisch (siehe Tabelle 27 im Anhang).

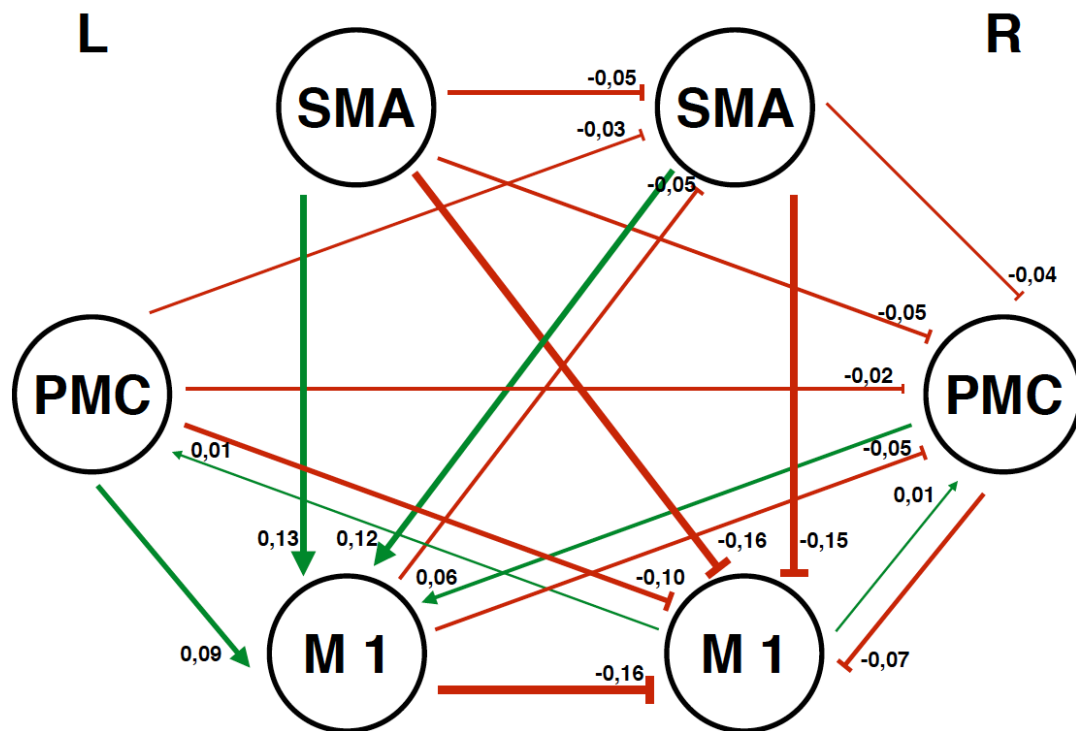


Abbildung 33: Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung RH (B-Matrix Modell 4). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0047$ FDR- korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

In Abbildung 34 sind signifikante Verbindungen unter der Bedingung BH, also bei beidhändigen Faustschlüssen dargestellt. Hier bestand jeweils eine exzitatorische Verbindung von allen untersuchten Regionen zum M1 beider Hemisphären mit Werten von 0,06 bis 0,13 Hz. Beide M1 beeinflussten sich ebenfalls exzitatorisch. Beide SMA sowie beide PMC wurden vom M1 beider Hemisphären mit Werten von -0,03 bis -0,05 inhibitorisch beeinflusst. Der für die motorische Aktivität als Voraussetzung bestehende visuelle Input war für beide V5 signifikant exzitatorisch (siehe Tabelle 27 im Anhang).

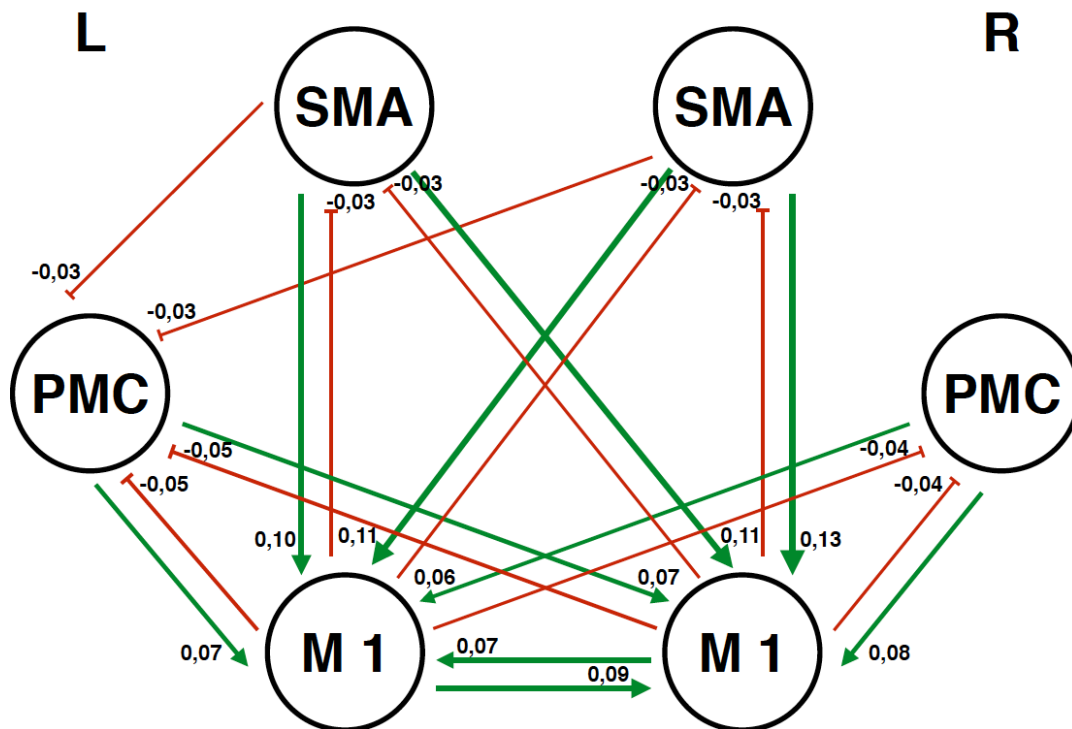


Abbildung 34: Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung BH (B-Matrix Modell 4). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0047$ FDR- korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

4.3 Analyse mit DCM10 in SPM8

Um zu untersuchen, ob die Ergebnisse von Grefkes et al. auch mit DCM10 replizierbar sind, wurden die erhobenen Daten mit dem in SPM8 integrierten DCM10 ausgewertet. In dieser Version ist F das Standardinformationskriterium, mit dem die Bayes'sche Modellauswahl erfolgte. Hier ging Modell 1 als Gewinnermodell mit einer exceedance probability von 0,71 hervor (d.h., die Wahrscheinlichkeit, dass Modell 1 wahrscheinlicher ist, als ein anderes Modell, beträgt 71%).

Tabelle 7: Exceedance probability aller 4 Modelle.

Exceedance probability	
Modell 1	0,71
Modell 2	0,24
Modell 3	0,01
Modell 4	0,05

Die intrinsische Aktivität (A-Matrix) zeigte die in Abbildung 35 dargestellten signifikanten Verbindungen ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert).

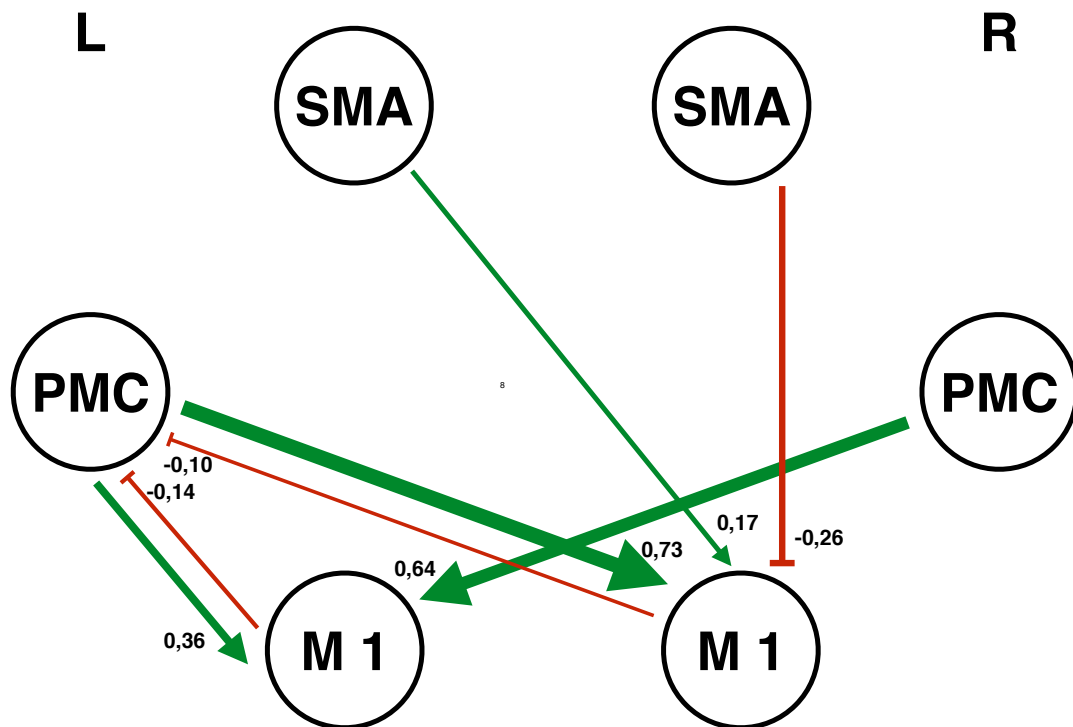


Abbildung 35: Intrinsische Aktivität (A-Matrix) von Modell 1. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind. Dabei unterscheidet sich das Verhältnis von Pfeildicke zu Stärke des Kopplungsparameters im Vergleich zur Darstellung der vorangehenden Modelle, da die Kopplungsparameter bei der Auswertung mit DMC 10 insgesamt größer sind.

Alle Verbindungen der A-Matrix gingen von den M1 beider Hemisphären aus oder beeinflussten diese. Dabei beeinflussten die PMC beider Hemisphären beide M1 am stärksten exzitatorisch (Kopplungsparameter von 0,36 – 0,72 Hz). Der linke M1 wurde von PMC beider Hemisphären exzitatorisch beeinflusst, während der rechte M1 nur vom kontralateralen PMC exzitatorischen Input erhielt. Beide M1 beeinflussten den linken PMC vergleichsweise schwach inhibitorisch mit Werten von -0,14 bzw. -0,10. Nur die Aktivität des rechten M1 wurde von den SMA beider Hemisphären vergleichsweise schwach beeinflusst, dabei wurden vom ipsilateralen SMA inhibitorische und vom kontralateralen SMA exzitatorische Impulse zum M1 gesandt.

Unter der Bedingung LH zeigte sich ein deutlich exzitatorischer Einfluss des rechten SMA und PMC auf den rechten M1 (0,35 bzw. 0,74 Hz), der die Aktivität der beiden Regionen inhibitorisch beeinflusste (-0,09 bzw. -0,11 Hz).

Der ipsilaterale M1 wurde in seiner Aktivität von beiden SMA sowie dem ipsilateralen PMC inhibitorisch beeinflusst (mit Kopplungsparametern von -0,44 bis -0,35). Außerdem wurde das ipsilaterale SMA vom ipsilateralen PMC und dem kontralateralen SMA inhibitorisch beeinflusst.

Der für die motorische Aktivität als Voraussetzung bestehende visuelle Input war für beide V5 signifikant (siehe Tabelle 32 im Anhang).

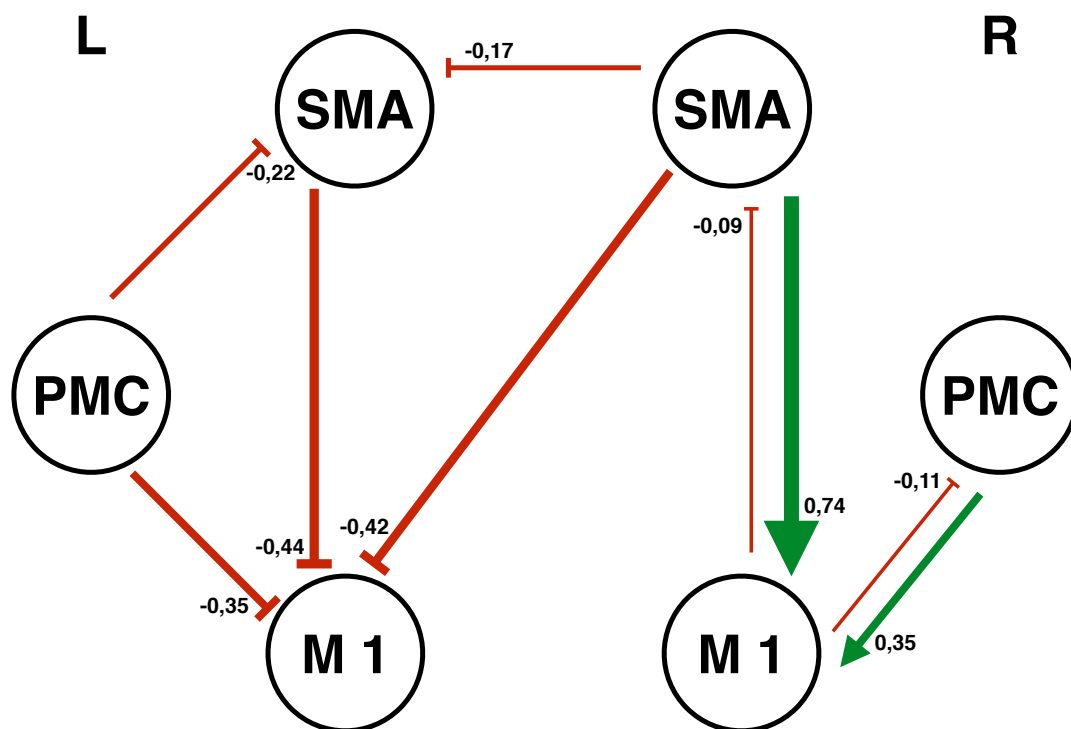


Abbildung 36: Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung LH (B-Matrix Modell 1). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

Unter der Bedingung RH, also bei Faustschlüssen mit der rechten Hand, zeigte sich im Vergleich zur vorangegangenen Bedingung links eine nahezu spiegelbildliche Vernetzung der motorischen Areale. Nun wurde der kontralaterale M1 von beiden SMA sowie dem kontralateralen PMC inhibitorisch beeinflusst (Werte der Kopplungsparameter zwischen -0,51 und -0,42 Hz), während der ipsilaterale M1 vom ipsilateralen PMC und SMA

exzitatorisch beeinflusst wurde (mit 0,51 bzw. 0,72 Hz). Der linke M1 beeinflusste den linken PMC und das linke SMA im Vergleich schwach inhibitorisch (Werte beider Kopplungsparameter -0,12 Hz). Anders als in der vorangegangenen Bedingung gingen vom rechten SMA exzitatorische Verbindungen zum ipsilateralen PMC sowie zum kontralateralen SMA mit Werten von 0,24 bzw. 0,38 Hz aus.

Der für die motorische Aktivität als Voraussetzung bestehende visuelle Input war für beide V5 signifikant (siehe Tabelle 32 im Anhang).

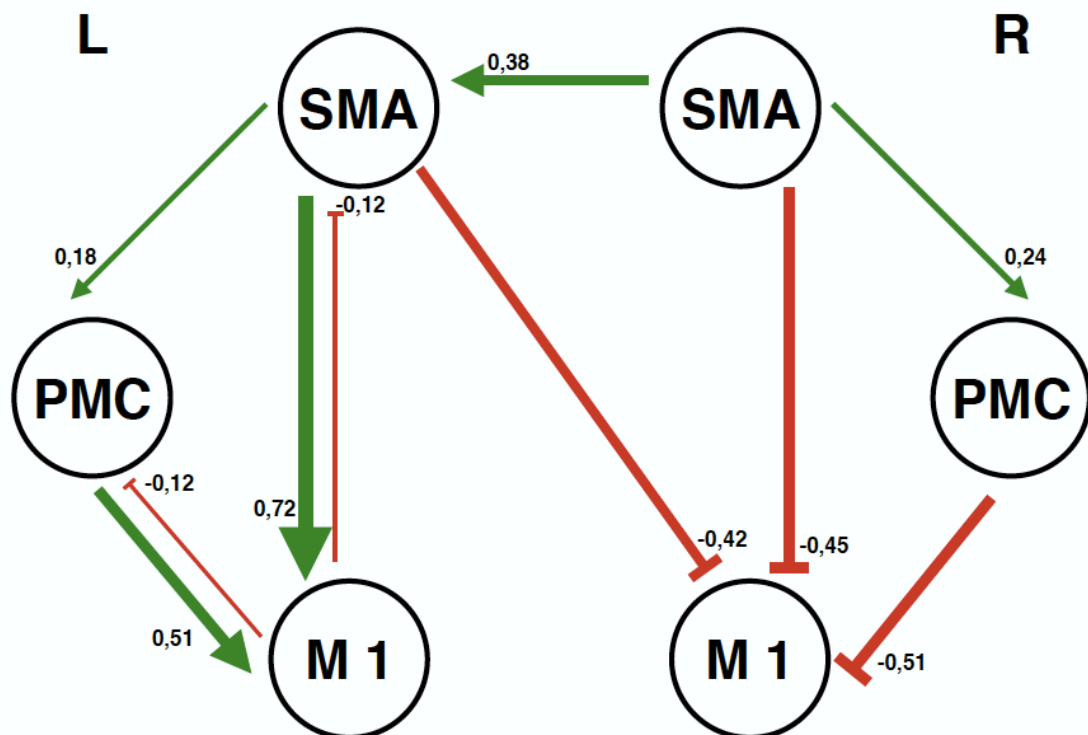


Abbildung 37: Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung RH (B-Matrix Modell 1). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

Unter der Bedingung BH zeigte sich ein nahezu symmetrisches Bild der modulierenden Verbindungen mit deutlichem Überwiegen der exzitatorischen Einflüsse. Die M1 beider Hemisphären empfangen jeweils vom ipsilateralen PMC und SMA sowie vom kontralateralen SMA exzitatorische Einflüsse. Dabei lagen die Werte zwischen 0,49 Hz und 0,71 Hz. Beide M1 beeinflussten beide SMA relativ schwach inhibitorisch mit Kopplungsparametern zwischen -0,08 und -0,11. Der rechte M1 beeinflusste den linken M1 zusätzlich leicht inhibitorisch.

Auf beiden Hemisphären beeinflussten sich das SMA und der PMC der jeweiligen Hemisphäre exzitatorisch. Auch zwischen beiden SMA bestanden exzitatorische Verbindungen.

Der für die motorische Aktivität als Voraussetzung bestehende visuelle Input war für beide V5 signifikant (siehe Tabelle 32 im Anhang).

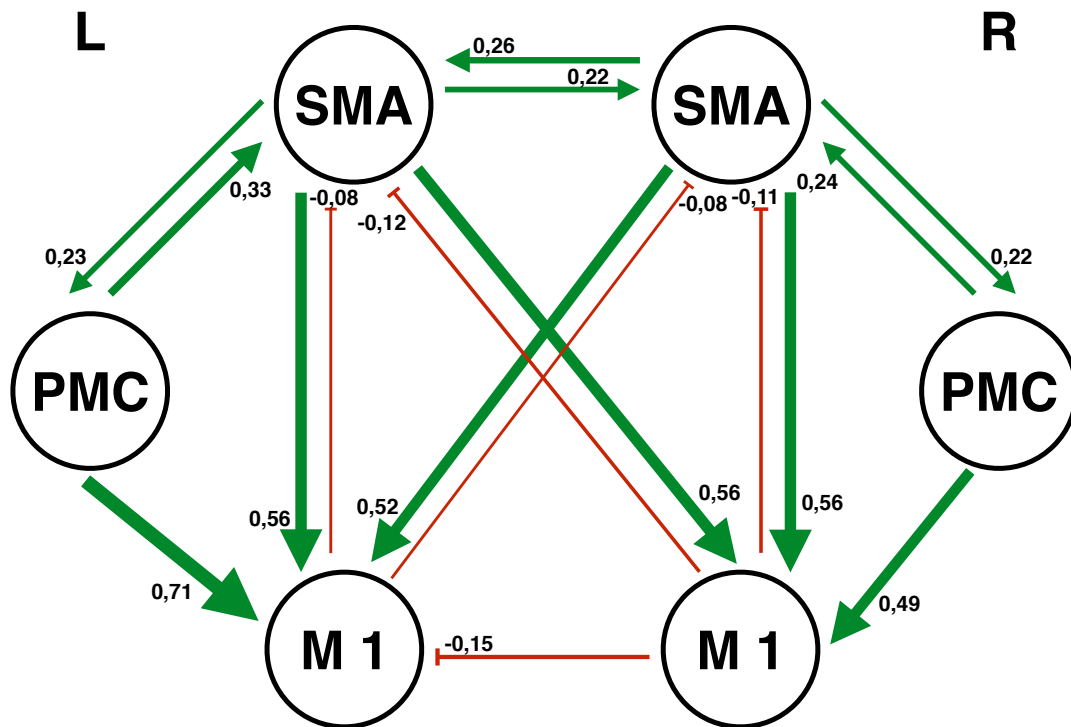


Abbildung 38: Effekte auf die Verbindungen zwischen den motorischen Regionen unter der Bedingung BH (B-Matrix Modell 1). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre. Die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Verbindungen, die roten Pfeile inhibitorische Verbindungen zwischen den jeweiligen Regionen an ($p < 0,0055$ FDR- korrigiert). Die Dicke der Pfeile korreliert dabei mit der Stärke der Verbindung, die anhand der Kopplungsparameter in Hz neben den jeweiligen Pfeilspitzen dargestellt sind.

5. DISKUSSION

5.1 Diskussion der Aktivierung

5.1.1 Aktivierung des M1, PMC und SMA

Der M1, der PMC und das SMA wurden in der DCM Auswertung als ROI definiert. Bei einhändigen Faustschlüssen zeigten die Regionen der jeweils kontralateralen Hemisphäre erhöhte BOLD-Aktivität im Vergleich zur Ruhebedingung. Allerdings war bei Darstellung des Kontrasts LH *vs. baseline* ein lokales Maximum nur im linken SMA zu identifizieren (Abbildung 16, Tabelle 2). Bei beidhändigen Faustschlüssen zeigte sich BOLD-Aktivität im Vergleich zur Ruhebedingung im M1, PMC und SMA beider Hemisphären, jedoch konnte auch unter dieser Bedingung ein lokales Maximum nur im linken SMA identifiziert werden (Abbildung 18, Tabelle 4).

Der PMC und das SMA spielen bei der Durchführung von Willkürbewegungen vor allem in der Phase der Bewegungsplanung eine wichtige Rolle und leiten ihre Impulse am M1 weiter (Bear et al., 2008; Kandel, 2012; Picard and Strick, 1996; Weinrich and Wise, 1982). Mit dem verwendeten Paradigma wurden unterschiedliche Funktionen der beiden prämotorischen Areale angesprochen: Dem SMA wird insbesondere in der Koordination von Bewegungen beider Hände sowie in der zeitlichen Organisation von Bewegungen eine wichtige Rolle zugeschrieben (Hoshi and Tanji, 2004; Immisch et al., 2001; Jenkins et al., 2000; Macar et al., 2004). Mushiake et al. (1991) konnten beispielsweise bei Makaken eine vermehrte Aktivierung des PMC bei der Durchführung von Bewegungen angeregt durch visuelle Stimuli zeigen (Mushiake et al., 1991). Die Rolle des PMC bei der Ausführung von durch externe Stimuli getriggerten Bewegungen wurde auch für Menschen gezeigt (Schubotz and von Cramon, 2001).

Als Ergebnis der Kontraste LH *vs. baseline* und BH *vs. baseline* fand sich jeweils das lokale Maximum der BOLD-Aktivität im SMA der linken Hemisphäre jedoch kein lokales Maximum im SMA der rechten Hemisphäre (siehe Tabellen 2, 4 und Abbildungen 16, 18). Allerdings war bei beiden Kontrasten eine signifikante BOLD-Aktivität im SMA der rechten Hemisphäre zu erkennen (siehe Abbildungen 16 und 18). Bei LH *vs. baseline* fand sich ein Großteil der

aktivierten Voxeln im rechten SMA. Überraschender Weise lag das lokale Maximum jedoch innerhalb des linken SMA. Dies kann funktionell-anatomische Ursachen haben oder aus der Vorverarbeitung der Daten resultieren. In dieser Studie wurden die Daten ausschließlich mit Rechtshändern erhoben, bei denen das linke SMA eine dominante Rolle spielt (Rogers et al., 2004). Er ist nicht nur bei einhändigen Bewegungen der rechten Hand, sondern auch bei einhändigen Bewegungen der linken Hand aktiviert: Babiloni et al. (2003) konnten während einhändiger Fingerbewegungen der rechten und der linken Hand bei Rechtshändern keinen signifikanten Unterschied der Aktivierung im linken SMA feststellen. Das rechte SMA zeigte hingegen eine signifikant größere Aktivierung bei Bewegungen der linken Hand im Vergleich zu Bewegungen der rechten Hand (Babiloni et al., 2003; Rogers et al., 2004). Auch in dieser Studie sind die Aktivierungen des linken SMA bei einhändigen Faustschlüssen beider Hände sowohl von der Voxelgröße (mit 947 Voxeln unter der Bedingung LH bzw. 954 Voxeln unter der Bedingung RH) als auch von den T-Werten (LH: 14,48, RH: 15,58) her sehr ähnlich. Zusätzlich zu der anzunehmenden dominanten Rolle des linken SMA könnte die Vorverarbeitung eine Erklärung für das Ergebnis liefern. Durch die Glättung während der Vorverarbeitung werden Aktivierungen benachbarter Voxeln „verwaschen“ und überlagert. Gerade im Fall der SMA ist dies besonders relevant, da die SMA beider Hemisphären anatomisch zwar getrennt, räumlich jedoch nur wenige Millimeter entfernt voneinander am Hemisphärenspalt liegen (Rogers et al., 2004). Der Glättungsfilter in der Vorverarbeitung der Bilder beträgt 8 mm (siehe auch 5.3 Effekte der Vorverarbeitung), sodass Signale von Voxeln der SMA beider Hemisphären miteinander verrechnet werden.

Der M1 spielt als letzte kortikale Station des Netzwerks in der Entstehung von Willkürbewegung eine zentrale Rolle. Motorische Impulse gelangen vom PMC und SMA, aber auch aus dem Cerebellum, den Basalganglien und dem somatosensorischen Kortex zum M1 (Trepel, 2012). Dort werden der geplanten Bewegung entsprechend Neuronengruppen aktiviert, deren Axone ins Rückenmark ziehen. Der M1 ist somatotop gegliedert. Dabei werden Körperteile, die fein gesteuerte Bewegungen ausführen (z.B. die Hand), von einer, relativ zu ihrer eigenen Größe, großen Anzahl von Neuronen gesteuert (Kandel, 2012). So zeigt eine Vielzahl von Neuronen im M1, wie in den

Ergebnissen dargestellt, insbesondere bei Handbewegungen deutliche Aktivität.

Motorische Neurone des M1 einer Hemisphäre werden auch als Pyramidenzellen bezeichnet. Gemeinsam bilden ihre Axone die Pyramidenbahn, die im Rückenmark nach kaudal verläuft. Dort werden sie in der Regel auf α -Motorneurone umgeschaltet, die den Muskel innervieren. Auf dem Weg in das Rückenmark kreuzen etwa 70-90% der Axone an der Grenze zwischen Medulla oblongata und Rückenmark und ziehen nun auf der ipsilateralen Seite als Tractus corticospinalis lateralis im Rückenmark weiter nach kaudal (Bear et al., 2008; Trepel, 2012). Die restlichen 10–30% verlaufen zunächst kontralateral als Tractus corticospinalis anterior nach kaudal und kreuzen erst auf Segmentebene (Trepel, 2012). Dies führt dazu, dass Bewegungen einer Hand von motorischen Arealen der kontralateralen Hemisphäre gesteuert werden.

5.1.2 Aktivierung von V5

V5 ist Teil des visuellen Kortex und an der Wahrnehmung von Objektbewegungen beteiligt (Bear et al., 2008; Born and Bradley, 2005; Zeki et al., 1991). Visuelle Reize werden durch V1 als erste kortikale Hirnregion verarbeitet, an die sekundären visuellen Regionen V2 und V3 weitergegeben und über einen dorsalen und einen ventralen Pfad an V5 und/oder V4 weitergeleitet (Bear et al., 2008). Der hier verwandte visuelle Stimulus führte zu gesteigerter BOLD-Aktivität im gesamten visuellen Kortex. Er zielt allerdings darauf ab, insbesondere BOLD-Aktivität in V5 hervorzurufen (Grefkes et al., 2008), sodass anhand des zeitlichen Aktivierungsverlaufs in V5 der Beginn und das Ende der einzelnen Bedingungen nachverfolgt werden können.

5.1.3 Aktivierungen weiterer Regionen

Neben den als ROI aufgestellten motorischen und visuellen Arealen, zeigten weitere Strukturen, die mit der Durchführung von Motorik assoziiert sind, signifikante BOLD-Aktivität unter den drei Bedingungen: Es fand sich gesteigerte Aktivität im Vergleich zur Ruhebedingung im Cerebellum, im Thalamus, im Putamen, im Pallidum und im primär somatosensorischen Kortex (siehe Tabellen 2-4).

Das Cerebellum spielt eine wichtige Rolle in der Steuerung und Feinabstimmung von Bewegungen, auch der Blickmotorik, sowie beim Erlernen von Stütz- und Zielmotorik (Bear et al., 2008; Trepel, 2012). Die BOLD-Aktivität im Cerebellum lässt sich demnach sowohl durch die durchgeführten Faustschlüsse als auch durch die visuelle Fixierung des roten Kreises unter den drei Bedingungen erklären.

Bei der Durchführung von Willkürbewegung ist des Weiteren die in Abbildung 39 dargestellte Funktionsschleife für die Regulation von Motorik unerlässlich (Bear et al., 2008).

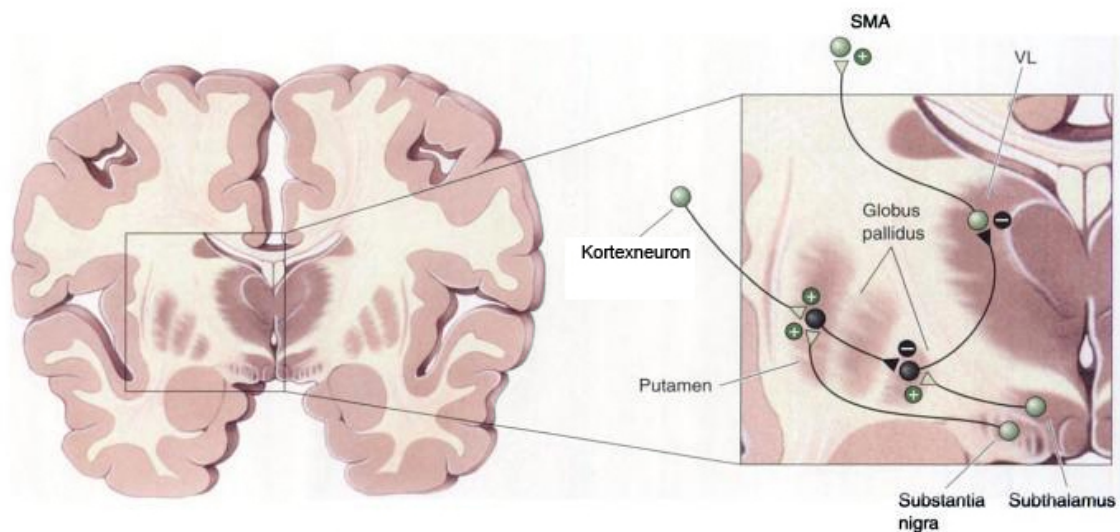


Abbildung 39: Funktionsschleife Motorik (Abbildung modifiziert nach Bear (2007, p. 466).)

Putamen und Pallidum gehören zu den Basalganglien (siehe Abbildung 39). Dieser komplexe Teil des Gehirns trägt zur Regulation von Willkürmotorik bei. Putamen und Pallidum haben beide bewegungsfördernde und -hemmende Anteile (Alexander and Crutcher, 1990). Im Putamen überwiegt der bewegungshemmende, während im Pallidum der bewegungsfördernde Anteil überwiegt (Alexander and Crutcher, 1990; Trepel, 2012). Im Putamen treffen die ersten Impulse für Willkürbewegung aus dem Frontalkortex ein (Bear et al., 2008) und werden weitergeleitet (siehe Abbildung 39). Dabei trägt es, wie auch in unserem Paradigma, unter anderem zur zeitlichen Abstimmung von Bewegungen bei (Macar et al., 2004).

Der Thalamus ist ein Kerngebiet mit einem motorischem Anteil (Herrero et al., 2002), gebildet durch zwei Kerne, Nucleus (Ncl.) basalis anterior (VA) und Ncl. Ventralis lateralis (VL). Diese werden auch als Ncl. Ventralis anterolateralis zusammengefasst (Trepel, 2012). Beide spielen eine wichtige Rolle in der

Verarbeitung und Integration motorischer Impulse und Ermöglichen dadurch das Zustandekommen von Willkürmotorik. VA und vor allem VL senden ihre Efferenzen zum M1 und den prämotorischen Kortices (vor allem den SMA), was ihre Aktivierungen während des untersuchten Paradigmas erklärt. Afferenzen gelangen aus Basalganglien, Cerebellum, M1, PMC und SMA zu VL und VA (Groenewegen, 2003; Herrero et al., 2002).

Bei Faustschlüssen nur einer Hand zeigte sich erhöhte BOLD-Aktivität im Vergleich zur Ruhebedingung im kontralateralen primär somatosensorischen Kortex. Für die gezielte Ausführung von Bewegung müssen sensorische Informationen integriert werden, die den aktuellen Status des zu bewegenden Körperteils übermitteln: Fasern des primär somatosensorischen Kortex senden sensorische Informationen zum M1 und SMA, die dazu beitragen, auszuführende Bewegungen zu organisieren und zu lenken (Kandel, 2012). Auch Striatum und Thalamus erhalten sensorische Informationen aus dem primär somatosensorischen Kortex, um ihre Rolle bei der Regulation von Motorik zu erfüllen (Trepel, 2012).

Bei Faustschlüssen der rechten und der linken Hand zeigte sich im Vergleich zur Ruhebedingung erhöhte BOLD-Aktivität im Gyrus fusiformis. Dieser wird häufig mit der Gesichter verarbeitenden *fusiforme face area* (FFA) in Verbindung gebracht (Herrmann et al., 2005; Kandel, 2012; Kanwisher et al., 1997). Jedoch enthält der Gyrus fusiformis ebenso Neurone, die bei der Wahrnehmung von Farbe eine Rolle spielen (Hsu et al., 2011; Wang et al., 2013; Zeki, 1993). Der rote Kreis als visueller Stimulus erklärt also die Aktivierung des Gyrus fusiformis.

5.2 Replizierbarkeit der Aktivierung

Die Aktivierungsmuster für die unterschiedlichen Kontraste weisen eine hohe Ähnlichkeit zu den in Grefkes et al. dargestellten Aktivierungen auf. Während der Durchführung von Faustschlüssen auf den visuellen Stimulus hin, zeigte sich BOLD-Aktivität im Vergleich zur Ruhebedingung sowohl bei Grefkes et al. als auch in dieser Studie im visuellen Kortex, M1, PMC, SMA sowie in somatosensorischen Regionen und im Thalamus (Grefkes et al., 2008). In beiden Studien zeigen einhändige Faustschlüsse verstärkte Aktivierung in motorischen Regionen der kontralateralen Hemisphäre, während beidhändige Faustschlüsse zu verstärkter BOLD-Aktivität in motorischen Regionen beider Hemisphären führen.

Die BOLD-Aktivität in den ROI konnten für die in Grefkes et al. dargestellten Kontraste LH *vs.* baseline \cap RH *vs.* baseline, RH *vs.* LH sowie LH *vs.* RH (siehe Abbildung 40-42 sowie Tabelle 14-16 im Anhang) repliziert werden. Eine Gegenüberstellung der Aktivierung unter den genannten Kontrasten findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Gegenüberstellung der BOLD-Aktivität der Kontraste LH *vs.* baseline \cap RH *vs.* baseline, RH *vs.* LH und LH *vs.* RH

Kontrast: LH <i>vs.</i> baseline \cap RH <i>vs.</i> baseline					
Region	Seite	Grefkes et al. ($p < 0,05$, FWE-korrigiert)		Unsere Studie ($p < 10^{-14}$)	
		Stärkste Aktivierung (MNI- Koordinaten x,y,z)	T- Wert	Stärkste Aktivierung (MNI- Koordinaten x,y,z)	T- Wert
V5	rechts	46, -84, -7	11,79	44, -68, 0	16,19
V5	links	-40, -70, 5	8,84	-44, -72, 0	15,61
SMA	links/ rechts	-6, -4, 49	7,25	-2, -2, 60	14,48
PMC (Gyrus precentralis)	links	-50, -2, 45	6,23	-52, -4, 46	10,74
				-58, 4, 26	11,14
PMC	rechts	52, 0, 45	7,08	56, 4, 40	10,26
Fissura Sylvii	links	48, 36, 23	6,46	-	-
Operculum parietale	rechts	62, -16, 21	6,36	-	-
Cerebellum	rechts	-	-	32, -58, -22	14,5
Gyrus fusiformis	rechts	-	-	32, -80, -14	13,43
Vermis cerebelli	-	-	-	2, -62, -12	10,72
Putamen	links	-	-	-22, -2, 12	8,9

Kontrast: RH *vs.* LH

		Grefkes et al. ($p < 0,05$, FWE-korrigiert)		Unsere Studie ($p < 10^{-14}$)	
Region	Seite	Stärkste Aktivierung (MNI- Koordinaten x,y,z)	T- Wert	Stärkste Aktivierung (MNI- Koordinaten x,y,z)	T- Wert
M1	links	-32, -26, 53	17,14	-36, -26, 60	28,85
SMA	links	-8, -12, 55	13,44	-6, -18, 50	9,74
Thalamus	links	-14, -18, 1	9,76	-16, -22, 4	10,65
Operculum perietale	links	44, 20, 17	6,20	-	-
Gyrus postcentralis	links	-	-	-22, -30, 72	13,00
Cerebellum	rechts	-	-	18, -48, -20	21,05

Kontrast: LH *vs.* RH

		Grefkes et al. ($p < 0,05$, FWE-korrigiert)		Unsere Studie ($p < 10^{-14}$)	
Region	Seite	Stärkste Aktivierung (MNI- Koordinaten x,y,z)	T- Wert	Stärkste Aktivierung (MNI- Koordinaten x,y,z)	T- Wert
M1	rechts	38, -28, 59	17,71	40, -22, 56	29,51
SMA	rechts	12, -20, 53	13,44	28, -14, 72	15,19
Thalamus	rechts	18, -14, 3	6,47	16, -20, 4	13,29
Operculum parietale	rechts	44, 20, 19	6,68	-	-
Cerebellum	links	-	-	-16, -48, -20	23,02
Putamen	rechts	-	-	32, -8, 0	12,01

Beim Betrachten der untersuchten Kontraste fallen insbesondere unterschiedliche T-Werte sowie z.T. BOLD-Aktivität in unterschiedlichen zusätzlichen Regionen auf.

Im Unterschied zu dieser Studie wurde in Grefkes et al. nicht das gesamte Gehirn aufgenommen. Der größte Teil des Cerebellums, der ventrale Teil des präfrontalen Kortex inklusive des orbitofrontalen Kortex und der vordere Anteil des Temporallappens lagen somit außerhalb des Bereichs, aus dem Daten akquiriert wurden (Grefkes et al., 2008). Für diese Regionen kann keine Gegenüberstellung der BOLD-Aktivität erfolgen.

Insgesamt fanden sich in unserer Studie mehr Regionen mit signifikanter BOLD Aktivierung unter den untersuchten Kontrasten. Bei signifikanten Aktivierungen, die sich in beiden Studien zeigten, waren bis auf die BOLD-Aktivität im SMA bei dem Kontrast RH *vs.* LH alle T-Werte von Aktivierungen in unserer Studie größer als die in Grefkes et al. (siehe Tabelle 8). Beides lässt sich durch den größeren Stichprobenumfang unserer Studie erklären. Während in Grefkes et al. die Daten von 14 Probanden in die Ergebnisse einfließen, wurden hier die Daten von 33 Probanden verwandt. Bei großen Stichproben werden selbst kleinere Abweichungen vom Mittelwert eher signifikant (Eid et al., n.d., p. 213). Gefundene Effekte können also insgesamt eine stärkere Signifikanz aufweisen.

In dieser Studie wurden zur Darstellung der untersuchten Kontraste konservativere p-Werte als in Grefkes et al. angewandt ($p < 10^{-14}$ im Gegensatz zu $p < 0,05$, FWE-korrigiert). Es ist möglich, dass die von Grefkes et al. zusätzlich gefundenen signifikanten BOLD-Aktivitäten im Operculum parietale sowie in der Fissura Sylvii bei einem weniger konservativen p-Wert auch in dieser Studie signifikante Aktivierungen zeigen würden. Dem Operculum parietale werden als sekundär somatosensorische Region passend zu dem untersuchten Paradigma unter anderem Aufgaben in der Integration sensorischer Impulse zugeschrieben (Eickhoff et al., 2010). An die Fissura Sylvii angrenzende Regionen gehören zum Teil ebenfalls zum sekundär somatosensorischen Kortex (zu ihnen gehört auch das Operculum parietale) (Hari et al., 1993; Witelson and Kigar, 1992), sodass sich diese Aktivierung durch das untersuchte Paradigma erklären lässt.

Grefkes et al. zeigten mit der Conjunction Analyse BH *vs.* LH \cap BH *vs.* RH eine signifikante Aktivierung vom SMA und damit eine verstärkte Aktivierung bei beidhändigen Faustschlüssen im Vergleich zu einhändigen Faustschlüssen. Dieses Ergebnis erklären Grefkes et al. mit der besonderen Rolle, die das SMA bei der Koordination beidhändiger Bewegungen spielt (Grefkes et al., 2008). Auch wir konnten dieses Ergebnis replizieren (siehe Abbildungen 19 und 20), allerdings muss es unter methodischen Gesichtspunkten kritisch hinterfragt werden (siehe Kapitel 5.3 Effekte der Vorverarbeitung).

Insgesamt sind die Ergebnisse der Aktivierungsanalyse von Grefkes et al. auch mit unseren Daten replizierbar. Ähnliche motorische Paradigmen haben eine hohe Test-Retest-Reliabilität der BOLD-Analyse ergeben (Friedman et al., 2008; Loubinoux et al., 2001), es ist also von einem stabilen Paradigma auszugehen. Friedman et al. (2008) untersuchten zusätzlich zur Test-Retest-Reliabilität die Replizierbarkeit ihrer BOLD-Daten an fünf verschiedenen Scannern. Die Replizierbarkeit zeigte niedrigere ICCs als die Test-Retest-Reliabilität, allerdings konnte diese durch methodische Veränderungen gesteigert werden. Unsere Ergebnisse können mangels Zugriff auf beide Datensätze nicht exakt auf Ebene der ICCs mit denen von Grefkes et al. verglichen werden. Die bestehenden Möglichkeiten zum Vergleich der Ergebnisse weisen jedoch auf eine zufriedenstellende Replizierbarkeit der BOLD-Ergebnisse hin.

5.3 Effekte der Vorverarbeitung

Die *Conjunction*-Analyse BH *vs.* LH \cap BH *vs.* RH unserer Daten lässt analog zu Grefkes et al.(2008) vermuten, dass bei beidhändigen Faustschlüssen das SMA und in dieser Studie auch die Vermis cerebelli eine besondere Rolle spielen. Die erhöhte gemessene Aktivierung des SMA von insgesamt 47 Voxeln befindet sich exakt im Hemisphärenspalt. Die Aktivierung der Vermis cerebelli liegt mit insgesamt 442 aktivierten Voxeln in der Mitte des Cerebellums. Um auszuschließen, dass es sich bei der Aktivierung um ein Glättungsartefakt im Rahmen der Vorverarbeitung handelt, wurde die *Conjunction*-Analyse, sowie alle anderen Aktivierungsergebnisse zusätzlich mit einem Glättungsfilter von 4 mm anstelle von 8 mm dargestellt (siehe Abbildungen 23-26).

Der geringere Glättungsfilter führt zu folgender Veränderung: Nach Durchführung der *Conjunction*-Analyse liegt eine signifikante Aktivierung im

SMA mit einer deutlich reduzierten Größe von 2 Voxeln exakt im Hemisphärenspalt.

Beide SMA liegen direkt am Hemisphärenspalt mit etwa 4 mm Abstand sehr dicht beieinander (Rogers et al., 2004). Die Voxelgröße der hier verwandten funktionellen MRT-Aufnahmen beträgt $3,6 \times 3,6 \times 3,6$ mm³, sodass aktivierte Voxeln von rechtem und linkem SMA direkt benachbart sein können. Mikl et al. (2008) lokalisierten das SMA mit fMRT-Daten, auf die keine Glättung angewandt wurde im Hemisphärenspalt (auf der X-Koordinate 0). Dies könnte durch eine Verstärkung der Aktivierung durch die Vorverarbeitungsschritte Normalisierung und *Realignment* zu erklären sein: Die Vorverarbeitung könnte zu einer Summierung von Aktivität aus beiden SMA in die im Hemisphärenspalt liegenden Voxeln führen. Bei der Anwendung unterschiedlicher Glättungsfilter von 2-30 mm auf das SMA stellten Mikl. et al. fest, dass die Koordinaten des lokalen Maximums für das SMA trotzdem weitestgehend konstant blieben (Mikl et al., 2008). Allerdings fassten Mikl et al. linkes und rechtes SMA zu einer Region zusammen (d.h. es gab nur ein lokales Maximum innerhalb der ROI des SMA). Allein die Lokalisation des lokalen Maximums des SMA kann also noch keinen Glättungseffekt bestätigen. Allerdings können beide SMA – rein anatomisch – nicht exakt im Hemisphärenspalt liegen, sodass von einem Effekt der Vorverarbeitung auszugehen ist. In vorliegender Studie spricht die deutliche Reduktion aktivierter Voxeln bei einem Glättungsfilter von 4 mm für einen zumindest teilweise vorhandenen Glättungseffekt. Um den Effekt der Vorverarbeitung genauer zu untersuchen, könnte es hilfreich sein, die *Conjunction*-Analyse zum Vergleich auf eine exakte Schablone des SMA anzuwenden – mit Aussparung des Hemisphärenspalts.

Im Cerebellum kommt es nach Durchführung der *Conjunction*-Analyse BH vs. LH \cap BH vs. RH mit einem Glättungsfilter von 4 mm zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl aktivierter Voxeln (nun 185 anstelle von 442 aktivierten Voxeln). Im Gegensatz zu beiden SMA liegt die Vermis cerebelli tatsächlich in und um den Bereich des Nullpunkts der X-Koordinate. Die Vermis cerebelli und die paravermale Zone der Kleinhirnhemisphären bilden das Spinocerebellum, dem funktionell die Steuerung von Muskeltonus und Bewegungen der proximalen Extremitäten zugeschrieben wird (Chambers and Sprague, 1955). Der größere Teil der Kleinhirnhemisphären bildet das

Pontocerebellum. Dies trägt zur Koordination und Steuerung von Willkürbewegung (Trepel, 2012, p. 171), insbesondere auch zur Koordination von beidhändigen Handbewegungen bei (Franz et al., 1996; Pollok et al., 2005). Die Aktivierung beider Regionen ist durch das angewandte Paradigma zu erklären. Allerdings kann es sich auch an dieser Stelle um ein „Aufeinanderglätten“ der Aktivität im Pontocerebellum handeln, ggf. mit zusätzlichem Einfluss von *Realignment* und Normalisierung.

Die Glättung im Bereich des SMA und des Cerebellums führt also wahrscheinlich dazu, dass BOLD-Aktivierungen der linken und rechten Hemisphäre „ineinander hinein geglättet“ werden. Die Analyse unserer Daten mit unterschiedlichen Glättungsfiltern führt dazu, dass die in Grefkes et al. gefundene besondere Rolle des SMA bei beidhändigen Handbewegungen unter Vorbehalt betrachtet werden muss.

Alle Aktivierungsergebnisse der übrigen untersuchten Regionen stimmten bei einem 4 mm Glättungsfilter mit den Ergebnissen der Glättung mit 8 mm Filter überein. Für die weitere Analyse mit DCM wurden analog zu Grefkes et al. die vorverarbeiteten Bilder mit 8 mm Glättungsfilter verwandt.

5.4 Diskussion der Konnektivitätsanalyse

Nach der Konnektivitätsanalyse ergaben sich für die unterschiedlichen Wege der Auswertung zwei verschiedene Gewinnermodelle: Modell 1 nach der Analyse mit cDCM und AIC/BIC bzw. DCM10 und F, sowie Modell 4 nach der Analyse mit cDCM und F. Die signifikanten Kopplungsparameter der ermittelten Gewinnermodelle 1 und 4 lassen sehr ähnliche Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden neuronalen Verbindungen zu. Da der absolute Wert von Kopplungsparametern nur innerhalb eines Modells vergleichbar ist, wird auf die exakten Werte nicht genauer eingegangen (Schiepek and Aichhorn, 2011).

5.4.1 Classical DCM in SPM5 und BIC/AIC

Mit AIC und BIC in cDCM wurde Modell 1 das Gewinnermodell. Für die intrinsische Konnektivität ergaben sich rein exzitatorische Verbindungen zwischen allen untersuchten Regionen bis auf die Verbindungen zwischen beiden M1. Die stärksten exzitatorischen Verbindungen zogen von den SMA zu den jeweils ipsilateralen M1. Unter den Bedingungen LH bzw. RH wurde der jeweils ipsilaterale M1 durch den PMC der ipsilateralen und der M1 der

kontralateralen Hemisphäre sowie von den SMA beider Hemisphären inhibiert. Dies entspricht einer zu erwartenden Inhibition vom M1 der nicht-bewegten Hand (siehe Kapitel 5.1.1 Aktivierung von M1, SMA und PMC). Der für die jeweilige Handbewegung zuständige kontralaterale M1 wurde vom SMA und PMC der kontralateralen Hemisphäre exzitatorisch beeinflusst. Insgesamt spielte das SMA unter den Bedingungen LH bzw. RH sowohl von der Anzahl der von ihm ausgehenden signifikanten Verbindungen als auch von deren Stärke die größte Rolle. Dies spiegelt im Hinblick auf das angewandte Paradigma seine Aufgaben in der Koordination von Handbewegungen und zeitlichen Organisation von Bewegungen wieder (Immisch et al., 2001; Jenkins et al., 2000).

Unter der Bedingung BH bestanden viele exzitatorische Verbindungen, insbesondere zwischen den Hemisphären und beiden M1. Alle inhibitorischen Verbindungen gingen von beiden M1 aus zu prämotorischen Arealen beider Hemisphären, bis auf eine inhibitorische Verbindung zwischen linkem SMA zu linkem PMC. Auffallend war, dass hier die von beiden SMA ausgehenden Verbindungen schwächer waren als bei einhändigen Faustschlüssen. Die Modellannahme lässt unter der Bedingung BH mehr Verbindungen zu, sodass insgesamt mehr Regionen exzitatorische Impulse zu beiden M1 senden konnten. Die Aktivierung beider M1 kann also neben den SMA durch weitere Regionen erfolgen.

Penny et al. (2012) zeigten bei der Untersuchung von BIC und AIC, dass bei einfachen Modellen die Kopplungsparameter der Verbindungen innerhalb eines Modells größer sind, als bei komplexeren Modellen. Um neuronale Verschaltung und gegebene Aktivierung mit vorhandenen Daten zu erklären, müssen bei einfacheren Modellen einzelne Verbindungen mehr Gewicht haben als bei komplexeren Modellen, die zusätzliche Möglichkeiten der Inhibition und Exzitation zulassen. Dies lässt sich auch in den Ergebnissen dieser Auswertung wiederfinden: Die Kopplungsparameter des von AIC/BIC ermittelten Gewinnermodells waren insbesondere unter den Bedingungen LH und RH, unter denen a priori die wenigsten Verbindungen angenommen wurden, stärker als die Kopplungsparameter unter der Bedingung BH. Hier wurde eine zusätzliche Verbindung im Vergleich zu einhändigen Faustschlüssen angenommen. Die ermittelten stärksten (inhibitorischen und exzitatorischen) Kopplungsparameter bei einhändigen Faustschlüssen waren

mit AIC/BIC größer als die in der Analyse mit F ermittelten stärksten Kopplungsparameter. Auch in diesem Vergleich wurden bei Modell 4 insgesamt mehr Verbindungen zugelassen, sodass jede einzelne Verbindung nicht so stark gewichtet sein musste.

5.4.2 Classical DCM in SPM5 und F

Mit F als Informationskriterium wurde in SPM5 und cDCM Modell 4 das Gewinnermodell. Die Ergebnisse der Kopplung dieser Auswertung ähnelten den mit cDCM und BIC/AIC ermittelten Ergebnissen: In der A-Matrix fanden sich außer zwischen den M1 beider Hemisphären inter- und intrahemisphärisch nur exzitatorische Verbindungen, von denen auch hier die stärksten exzitatorischen Impulse von den SMA zum M1 der ipsilateralen Hemisphäre ausgingen. Unter den Bedingungen LH bzw. RH wurde der ipsilaterale M1 inhibitorisch und der kontralaterale M1 exzitatorisch beeinflusst. Dabei ging der inhibitorische Einfluss zum ipsilateralen M1 von allen fünf anderen ROI aus. Der exzitatorische Einfluss auf den kontralateralen M1 wurde vom SMA und PMC beider Hemisphären ausgeübt, wobei das SMA der gleichen Hemisphäre den größten exzitatorischen Einfluss auf den aktiven M1 hatte. Dies zeigte sich ebenfalls in einer Untersuchung von Pool et al. (2013). Bei beidhändigen Faustschlüssen wurden beide M1 exzitatorisch von den prämotorischen Arealen beider Hemisphären und sich gegenseitig beeinflusst. Beide M1 sanden jeweils inhibitorische Impulse zu den vier prämotorischen Arealen.

Die in Modell 4 angenommenen intrahemisphärischen Verbindungen führten zu einem größeren Einfluss der prämotorischen Areale auf den M1 der jeweils anderen Hemisphäre. Die vorliegenden Ergebnisse lassen insgesamt Rückschlüsse auf eine stärkere interhemisphärische Verschaltung der prämotorischen Areale zu, wie sie auch in weiteren Studien sowohl für nicht-humane Primaten als auch für Menschen gefunden wurde (Dum and Strick, 2005; Pool et al., 2013).

5.4.3 DCM10 in SPM8 und F

Die Auswertung der Daten mit DCM10 in SPM8 ermittelte Modell 1 als Gewinnermodell. Die Kopplungsparameter hatten ein größeres Spektrum und nahmen insgesamt höhere Werte an als in den Auswertungen mit cDCM. Für

die intrinsische Konnektivität waren nur Kopplungsparameter signifikant, die zu beiden M1 führten oder von diesen ausgingen. Es bestanden also keine signifikanten Verbindungen zwischen prämotorischen Arealen. Abweichend zu den vorangegangenen zwei DCM-Analysen ging der stärkste exzitatorische Input zu den M1 einer Hemisphäre vom PMC der jeweils anderen Hemisphäre aus. Insgesamt zeigte sich im Vergleich zu den A- Matrizen der Analyse mit cDCM ein deutlich asymmetrischeres Bild mit weniger signifikanten Verbindungen.

Bei einhändigen Faustschlüssen wurde jeweils der kontralaterale M1 insbesondere durch das SMA der gleichen Hemisphäre aktiviert. Eine etwas schwächere Aktivierung ging vom PMC der gleichen Hemisphäre aus. Die Inhibition des ipsilateralen, also inaktiven M1 erfolgte durch den PMC der gleichen Hemisphäre sowie beide SMA. Die ermittelten Verbindungen entsprechen den Erkenntnissen zur Motorik (siehe auch Kapitel XX Aktivierung von M1, SMA und PMC).

Bei beidhändigen Faustschlüssen zeigten sich vor allem exzitatorische Verbindungen. Beide M1 wurden durch beide SMA und jeweils durch den PMC der gleichen Hemisphäre aktiviert. Dabei ähnelten sich die von den SMA und PMC ausgehenden Verbindungen von der Stärke der Kopplungsparameter. Die stärkste exzitatorische Verbindung ging vom linken PMC zum linken M1 aus. Insgesamt spiegeln die Ergebnisse unter der Bedingung *beide* die bereits beschriebenen Aufgaben der prämotorischen Areale wieder.

5.5 Replizierbarkeit der Konnektivitätsanalyse

Auf Ebene der Modellselektion waren die Ergebnisse von Grefkes et al. (2008) in cDCM mit AIC/BIC und in DCM10 mit F replizierbar: Hier wurde Modell 1 ebenfalls als Gewinnermodell ermittelt. Die Modellselektion mit F in cDCM ermittelte im Gegensatz zu Grefkes et al. (2008) Modell 4. Allerdings ähneln die Ergebnisse auf Ebene der Kopplungsparameter in allen drei durchgeführten DCM-Analysen den Ergebnissen von Grefkes et al. (2008) und sind überwiegend replizierbar. Wie zu Beginn der Diskussion der Konnektivitätsanalyse erwähnt, ist der absolute Wert von Kopplungsparametern nur innerhalb einer Studie und eines Modells vergleichbar (Schiepek and Aichhorn, 2011). Daher wird die Replizierbarkeit primär anhand des Vorhandenseins signifikanter Verbindungen und deren

Qualität, nicht aber anhand deren Quantität diskutiert. Tabellen 9-12 stellen im Folgenden die wichtigsten Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Kopplungsparameter der A- und B-Matrix für die verschiedenen Versionen der DCM-Auswertung unserer Studie und den Ergebnissen von Grefkes et al. (2008) gegenüber.

Die von V5 ausgehenden Verbindungen der C-Matrix waren wie in Grefkes et al. (2008) für alle Software-Versionen signifikant positiv modulierend.

5.5.1 Replizierbarkeit der Modellselektion

Die Bayes'sche Modellauswahl von Grefkes et al. (2008) war in cDCM mit AIC/BIC als Informationskriterien replizierbar, die ebenfalls Modell 1 als Gewinnermodell ermittelten (der *positive evidence ratio* von Modell 1 war 33:0, die Gruppen Bayes-Faktoren von Modell 1 lagen zwischen $3,34 \times 10^{134}$ und $\geq 10^{300}$). Grefkes et al. (2008) verwandten ebenfalls BIC/AIC als Informationskriterien (der *positive evidence ratio* von Modell 1 lag bei Grefkes et al. (2008) bei 13-14:0, die Gruppen-Bayes-Faktoren von Modell 1 lagen zwischen $1,23 \times 10^4$ und $1,59 \times 10^{11}$). Unsere Ergebnisse zeigen größere Bayes-Faktoren. Die stärkere Signifikanz unserer Modellselektion lässt sich auf die größere Stichprobe in unserer Studie zurückführen (Eid et al., n.d., p. 213).

Die in Kapitel 1.3.1 beschriebenen Unterschiede zwischen F und BIC/AIC als Informationskriterien erklären, warum F in der Analyse mit cDCM Modell 4 als Gewinnermodell ermittelte (mit einer *exceedance probability* von 1). Dementsprechend konnten die Ergebnisse der Modellauswahl mit F als Informationskriterium nicht repliziert werden.

In der Datenanalyse mit DCM10 in SPM8 lässt sich das Gewinnermodell (Modell 1 mit einer *exceedance probability* von 0,71) replizieren.

5.5.2 Replizierbarkeit A-Matrix

Tabelle 9: Ergebnisse A-Matrix. Fettgedruckt sind die größten positiven und negativen Kopplungsparameter der jeweiligen Auswertung. Maximum bis Hälfte des Maximums: ++, ab dann +; das Gleiche gilt für die inhibitorischen Kopplungsparameter mit – bzw. -- ; n.s.: Nicht signifikant.

		Grefkes et al. (2008)	cDCM BIC/AIC	cDCM F	DCM10 F
von	zu				
L M1	R M1	–	-	-	n.s.
R M1	L M1	–	-	-	n.s.
L PMC	L M1	+	+	++	+
L PMC	R M1	n.s.	+	+	++
R PMC	L M1	n.s.	+	+	++
R PMC	R M1	+	+	++	-
L SMA	L M1	++	++	++	n.s.
L SMA	R M1	-	+	+	+
R SMA	L M1	-	++	++	n.s.
R SMA	R M1	++	++	++	-

Die in der Auswertung mit cDCM gemessene intrinsische Aktivität zwischen den motorischen Arealen ähnelte sowohl mit AIC/BIC als auch mit F der von Grefkes et al. (2008) gefundenen intrinsischen Aktivität. Insgesamt überwog die Anzahl positiv modulierender Verbindungen sowohl in der bei Grefkes et al. (2008) als auch in der hier mit cDCM gemessenen intrinsischen Aktivität. Zwischen beiden M1 bestanden in allen Ergebnissen allerdings negativ modulierende Verbindungen. Wie in Pool et al. (2013) zeigten die mit cDCM ermittelten Ergebnisse und die von Grefkes et al. (2008) gemessenen intrinsischen Aktivitäten als stärkste Verbindung die exzitatorische Kopplung vom SMA zum M1 der gleichen Hemisphäre.

Die von beiden V5 ausgehenden Verbindungen zum SMA und PMC (also die angenommenen Verbindungen der C-Matrix) waren in beiden Analysen mit cDCM analog zu Grefkes et al (2008) signifikant exzitatorisch.

Der größte Unterschied zwischen den Ergebnissen für die intrinsische Aktivität besteht darin, dass Grefkes et al. (2008) weitere inhibitorisch wirkende Verbindungen zwischen den Hemisphären fanden (zwischen beiden SMA sowie vom SMA zum M1 der jeweils anderen Hemisphäre ausgehend). In unseren Ergebnissen sind diese Verbindungen positiv modulierend. Dies entspricht mit einer Ausnahme (einer negativ modulierenden Verbindung von rechtem SMA zum linken M1) den Ergebnissen der intrinsischen Konnektivität von Pool et al. (2013), die das gleiche motorische Netzwerk (mit zusätzlichen Regionen) untersuchten.

Mit DCM10 lassen sich die von Grefkes ermittelten Verbindungen der A-Matrix nicht replizieren: In der Analyse zeigten sich die stärksten aktivierenden Einflüsse der A-Matrix vom PMC zum M1 der jeweils anderen Hemisphäre. Diese Verbindung war bei Grefkes et al. (2008) nicht signifikant. Bei Grefkes et al. (2008) bestand die stärkste positive Modulation zwischen dem SMA und M1 der jeweils gleichen Hemisphäre. In der Analyse mit DCM10 wurde in der A-Matrix keine Verbindung zwischen prämotorischen Arealen signifikant, während bei Grefkes et al. (2008) zwischen allen prämotorischen Arealen positiv modulierende Verbindungen bestanden, mit Ausnahme einer negativ modulierenden Verbindung: der interhemisphärischen Verbindung beider SMA. Auch die inhibitorische Kopplung zwischen beiden M1, die Grefkes et al. (2008) ermittelten, konnte nicht repliziert werden: In der A-Matrix bestanden keine signifikante Verbindung zwischen beiden M1.

Analog zu Grefkes et al. (2008) waren mit DCM10 die Verbindungen zwischen den Inputregionen V5 und dem PMC bzw. SMA derselben Hemisphäre (also die C-Matrix) signifikant positiv modulierend.

5.5.3 Replizierbarkeit B-Matrix

Tabelle 10: Ergebnisse B-Matrix Bedingung **links**. Fettgedruckt sind die größten positiven und negativen Kopplungsparameter für die jeweilige Auswertung. Maximum bis Hälfte des Maximums: ++, ab dann +; das Gleiche gilt für die inhibitorischen Kopplungsparameter mit – bzw. --; n.s.: Nicht signifikant; n.a.: nicht im Modell angenommen.

		Grefkes et al. (2008)		cDCM BIC/ AIC	cDCM F	DCM 10 F
von	zu					
R M1	L M1	-		--	--	n.s.
L PMC	L M1	-		-	-	-
L PMC	R M1	n.a.		n.a.	+	n.a.
R PMC	L M1	n.a.		n.a.	--	n.a.
R PMC	R M1	++		+	+	+
L SMA	L M1	n.s.		--	--	--
L SMA	R M1	n.a.		n.a.	++	n.a.
R SMA	L M1	--		--	--	--
R SMA	R M1	++		++	++	++

Tabelle 11: Ergebnisse B-Matrix Bedingung **rechts**. Fettgedruckt sind die größten positiven und negativen Kopplungsparameter für die jeweilige Auswertung. Maximum bis Hälfte des Maximums: ++, ab dann +; das Gleiche gilt für die inhibitorischen Kopplungsparameter mit – bzw. -- ; n.s.: Nicht signifikant; n.a.: nicht im Modell angenommen.

		Grefkes et al. (2008)	cDCM BIC/ AIC	cDCM F	DCM 10 F
Von	zu				
L M1	R M1	-	--	--	n.s.
L PMC	L M1	++	+	++	++
L PMC	R M1	n.a.	n.a.	--	n.a.
R PMC	L M1	n.a.	n.a.	+	n.a.
R PMC	R M1	-	-	-	--
L SMA	L M1	++	++	++	++
L SMA	R M1	--	--	--	--
R SMA	L M1	n.a.	n.a.	++	n.a.
R SMA	R M1	n.s.	--	--	--

Bei einhändigen Faustschlüssen fanden sich in Grefkes et al. (2008) und der Auswertung mit cDCM vom Prinzip her sehr ähnliche Ergebnisse für das untersuchte Netzwerk: Der M1 der ipsilateralen Hemisphäre wurde durch ipsi- und kontralaterale prämotorische Regionen inhibitorisch beeinflusst. Der M1 der kontralateralen Hemisphäre wurde durch die prämotorischen Areale derselben Hemisphäre (Ergebnis mit AIC/BIC sowohl bei Grefkes et al. (2008) als auch in dieser Studie), sowie zusätzlich durch die prämotorischen Areale der ipsilateralen Hemisphäre (Ergebnis mit F in cDCM) hochreguliert. Dabei war in allen Analysen der aktivierende Input vom SMA zum M1 der kontralateralen Hemisphäre am größten. Ebenfalls wurde die stärkste inhibitorische Modulation vom SMA der kontralateralen Hemisphäre zum M1 der ipsilateralen Hemisphäre repliziert.

Die mit DCM 10 ermittelten Konnektivitätsparameter bei einhändigen Faustschlüssen ähnelten grundsätzlich denen von Grefkes et al. (2008): Bei beiden Analysen wurde die stärkste aktivierende Kopplung zum aktiven M1

vom SMA der gleichen Hemisphäre ausgeübt. Der jeweils inaktive M1 erhielt nur negativ modulierende Verbindungen. Allerdings ging in der Analyse mit DCM10 die stärkste negativ modulierende Verbindung vom SMA der gleichen Hemisphäre aus. Als zweitstärkste inhibierende Verbindung zeigte sich die Verbindung zwischen SMA der kontralateralen Hemisphäre zum inaktiven M1. Diese war bei Grefkes et al. (2008) die stärkste negative Verbindung, während sich keine signifikante Kopplung zwischen dem SMA und M1 der kontralateralen Hemisphäre zeigte. Allerdings wurde der M1 der ipsilateralen Hemisphäre vom M1 der kontralateralen Hemisphäre ebenfalls inhibitorisch beeinflusst. Diese Verbindung war in der Analyse mit DCM10 nicht signifikant.

Tabelle 12: Ergebnisse B-Matrix Bedingung **beide**. Fettgedruckt sind die größten positiven und negativen Kopplungsparameter für die jeweilige Auswertung. Maximum bis Hälfte des Maximums: ++, ab dann +; das Gleiche gilt für die inhibitorischen Kopplungsparameter mit – bzw. -- ; n.s.: Nicht signifikant; n.a.: nicht im Modell angenommen.

Von	zu	Grefkes et al. (2008)	cDCM BIC/ AIC	cDCM F	DCM 10 F
L M1	R M1	++	++	++	n.s.
R M1	L M1	++	+	++	-
L PMC	L M1	+	+	++	++
L PMC	R M1	n.a.	n.a.	++	n.a.
R PMC	L M1	n.a.	n.a.	+	n.a.
R PMC	R M1	++	++	++	++
L SMA	L M1	++	++	++	++
L SMA	R M1	+	++	++	++
R SMA	L M1	++	++	++	++
R SMA	R M1	++	++	++	++

Unter der Bedingung BH waren bei Grefkes et al. (2008) alle signifikanten Verbindungen sowohl intra- als auch interhemisphärisch positiv modulierend. In den vorliegenden Ergebnissen aus cDCM traf dies für alle signifikanten zum M1 ziehenden Verbindungen zu. Allerdings waren sowohl bei der Auswertung mit AIC/BIC als auch mit F alle signifikanten Verbindungen vom M1 zu den

prämotorischen Arealen inhibitorischer Natur. Die aktivierten M1 inhibierten also die sekundär-motorischen Areale im Sinne einer negativen Rückkopplung.

Die mit DCM 10 ermittelten Ergebnisse der Kopplung bei beidhändigen Faustschlüssen zeigte die beste Replizierbarkeit. Allerdings waren bei Grefkes et al. (2008) alle signifikanten Verbindungen positiv, während bei der Analyse mit DCM10 alle von den M1 ausgehenden Verbindungen negativ waren (wenn auch verhältnismäßig schwach). In Grefkes et al. (2008) aktivierten sich beide M1 untereinander verhältnismäßig stark. Die stärksten exzitatorischen Verbindungen zogen bei Grefkes et al. (2008) vom SMA zum M1 der gleichen Hemisphäre. In DCM10 stimmt dies für die Verbindung zwischen dem rechten SMA und M1, jedoch hatte die Verbindung die gleiche Stärke wie die vom linken SMA zum rechten M1. Der linke M1 wurde allerdings am stärksten durch den PMC der linken Hemisphäre positiv beeinflusst. Diese zeigte sich bei Grefkes et al. (2008) als schwächste positive Modulation vom M1. Dies traf bei der Analyse mit DCM10 für die rechte Hemisphäre zu.

Die geringen Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen der Konnektivitätsanalyse mit cDCM und den Ergebnissen von Grefkes et al. (2008) sind mit großer Wahrscheinlichkeit auf feine methodische Unterschiede zurückzuführen, wie eine etwas längere TR (2000 ms in unserer Studie, 1600 ms bei Grefkes et al. (2008)), sowie Unterschiede in der Selektion der ROI. Allerdings zeigt sich insgesamt bei den Ergebnissen der Auswertung unserer Daten mit cDCM und BIC/AIC sowie F eine große Ähnlichkeit zu den Ergebnissen von Grefkes et al. (2008). Die Kernaussagen der von Grefkes et al. (2008) durchgeführten Konnektivitätsanalyse können repliziert werden.

Die mit DCM10 ermittelten Ergebnisse wiesen auf Ebene der Kopplungsparameter die größten Unterschiede zu den Ergebnissen von Grefkes et al. (2008) auf. Neben den bereits erwähnten methodischen Unterschieden kommen hier die unterschiedlichen Algorithmen der Software-Versionen hinzu.

5.6 Methodenkritik

Idealerweise sollte bei der DCM-Analyse identischer Daten selbst mit unterschiedlichen Software-Versionen das gleiche Ergebnis ermittelt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie entsprechen nicht eindeutig diesen Erwartungen: Das ermittelte Gewinnermodell wich in der Version cDCM mit F

als Informationskriterium von den Gewinnermodellen der beiden anderen DCM-Analysen, sowie der Datenanalyse von Grefkes et al. (2008) ab.

Allerdings ähneln sich die Ergebnisse aller drei Analysen sehr bezüglich der Richtung und Gewichtung der Kopplungsparameter, mit Ausnahme der mit DCM10 ermittelten intrinsischen Aktivität.

Die Unterschiede zwischen den ermittelten Gewinnermodellen der beiden mit cDCM durchgeführten Analysen lassen sich auf die zwei unterschiedlichen Informationskriterien zurückzuführen. Sowohl AIC und BIC als auch F setzen die Genauigkeit der Datenerklärung durch ein Modell ins Verhältnis zu seiner Komplexität (siehe Kapitel DCM Prinzip Modellvergleich). Dabei bestrafen AIC und BIC alle Modellparameter gleichermaßen, während F Parameter eines Modells, die allein viele Daten erklären, schwächer bestraft als solche, die gering zur Erklärung der Daten beitragen (Penny, 2012). Folglich bevorzugen BIC und AIC allgemein weniger komplexe Modelle. Auch in vorliegender Datenanalyse ging das einfachste Modell als Gewinnermodell aus der Analyse mit AIC/BIC hervor. Penny et al. (2012) generierten künstliche Daten sowohl aus einem *full* Modell als auch aus einem *nested* Modell und wandten zur Auswertung AIC, BIC sowie F als Informationskriterien an. F zeigte dabei die beste Fähigkeit das korrekte Modell auszuwählen. Allgemein haben fMRT-Daten häufig ein durchschnittliches SNR von 1,5. Bei mit dem *full* Modell generierten Daten, ermittelte F bereits ab einem SNR von etwa 1,25 das *full* Modell als Gewinnermodell. AIC und BIC hingegen ermittelten bei einem SNR bis etwa 1,5 trotz mit *full* Modell generierten Daten fälschlicher Weise das *nested* Modell als Gewinnermodell. Selbst bei höherem SNR konnten AIC und BIC keinen Bayes-Faktor > 3 für das *full* Modell erreichen; ab einem Bayes-Faktor > 3 wird ein Modell als Gewinnermodell angesehen (siehe Einleitung Kapitel 1.3.1). Der in der gleichen Analyse mit AIC ermittelte Bayes-Faktor für das *full* Modell lag jedoch bei allen untersuchten SNRs etwa um den Wert 2 über dem mit BIC ermittelten Bayes-Faktor (Penny, 2012). AIC und BIC bestrafen Komplexität also ebenfalls nicht gleichermaßen. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen dieser Studie wieder: Der mit BIC ermittelte Bayes-Faktor für Modell 1 ist im Vergleich bei zwei von drei Modellen größer als der mit AIC ermittelte Bayes-Faktor. Dabei ermitteln beide Informationskriterien Modell 1 eindeutig als Gewinnermodell (siehe Kapitel 4.2.1 Tabelle 5). BIC tendiert also stärker zum einfacheren Modell.

Bei der Analyse der aus einem *nested* Modell generierten Daten konnte mit F erst bei einem (unrealistisch) hohen SNR von 10 ein Bayes-Faktor von etwa 3 für das *nested* Modell erreicht werden. Es ist also mit F schwieriger, die Daten des *nested* Modells korrekt zuzuordnen. Der Bayes-Faktor unterschreitet 0 allerdings auch bei einem niedrigen SNR von < 1 nicht. Mit F wurde dementsprechend auch unter schlechteren Datenbedingungen nicht das falsche Modell als Gewinnermodell ermittelt. Penny et al. empfehlen deshalb bei zwei anhand von F nicht eindeutig unterscheidbaren Modellen (Bayes-Faktor zwischen > 0 und < 3) nach dem Sparsamkeitsprinzip (dem zweiten Occam-Prinzip) (MacKay, 2003; Penny, 2012), (Occam's razor 2014. *Encyclopædia Britannica Online*. Retrieved 08 July, 2014, from <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/424706/Occams-razor>) das einfachere Modell zu bevorzugen. Da bei der vorliegenden Analyse der erhobenen Daten mit F als Informationskriterium eindeutig Modell 4 als Gewinnermodell hervorging, könnte zunächst davon ausgegangen werden, dass Modell 4 das korrekte Gewinnermodell ist. Diese Schlussfolgerung würde insofern unterstützt, als dass das mit AIC und BIC ermittelte Gewinnermodell 1 ein *nested* Modell von Modell 4 ist (entspricht der Situation der künstlichen Daten aus Penny et al.). Da anzunehmen ist, dass in vorliegender Studie das durchschnittliche SNR etwa 1,5 beträgt, liegt er klar in dem Bereich in dem Penny et al. (2012) anhand von AIC und BIC fälschlicherweise das *nested* Modell als Gewinnermodell ermittelten (Penny, 2012).

Die Analyse der Daten mit DCM10 mit dem Informationskriterium F stellt die Annahme über das tatsächliche Gewinnermodell wieder in Frage: Es wäre zu erwarten, dass sich diese nicht von der Auswertung mit cDCM und F als Informationskriterium unterscheidet. Trotzdem ging Modell 1 als Gewinnermodell aus der Datenanalyse mit DCM10 hervor. Die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse findet sich auf Ebene des in der jeweiligen Software-Version verwendeten Algorithmus zur DCM-Analyse. Veränderungen in der DCM-Software von cDCM zu DCM10 wurden mit dem Ziel vorgenommen, DCM flexibler zu machen und das Anwendungsspektrum, z.B. durch *stochastic* DCM zu erweitern. Die Hauptveränderungen zwischen den beiden Versionen betreffen ein in DCM10 vereinfachtes numerisches (*numerical*) Schema, die angewandten Priors bzw. Hyperpriors sowie eine Vereinfachung des hämodynamischen Modells. Die Varianz der angenommenen Priors für die A- und die B-Matrix ist in DCM10 größer als in

cDCM, gleichzeitig ist die Varianz der Priors der C-Matrix von DCM10 im Verhältnis kleiner. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen wieder: Genau gegensätzlich zu den Kopplungsparametern der C-Matrix streuen die Werte der Kopplungsparameter für die A- und B-Matrix in der Analyse mit cDCM weniger breit als die in der Analyse mit DCM10 (siehe Kapitel 4.2 und 4.3).

Was das der zugrunde liegenden neuronalen Verschaltung am nächsten kommende Gewinnermodell für das untersuchte motorische Paradigma ist, lässt sich nicht mit eindeutiger Sicherheit feststellen. Es stellt sich außerdem die Frage, ob die untersuchten Modelle zu ähnlich sind. Denn auch bei unterschiedlichen Gewinnermodellen sind Richtung und Gewichtung der Kopplungsparameter sehr ähnlich.

5.7 Einbettung in Literatur

Die Replizierbarkeit der Ergebnisse von DCM-Analysen wurde mit vorliegender Studie zum ersten Mal überhaupt untersucht. Dabei konnten die Ergebnisse von Grefkes et al. (2008) unter den gleichen DCM-Rahmenbedingungen (cDCM, AIC/BIC), aber auch mit DCM10 und F sowohl auf Ebene der Modellselektion vollständig als auch auf Ebene der Kopplungsparameter weitgehend repliziert werden. Mit cDCM und F als Informationskriterium war die Bayes'sche Modellauswahl nicht replizierbar. Schuyler et al. (2010) konnten ebenfalls die Kopplungsparameter ihrer DCM-Analyse replizieren. Allerdings untersuchten Schuyler et al. (2010) die Test-Retest-Reliabilität von DCM mit einem sehr kurzen Messabstand von zwei Minuten zwischen zwei Sessions und nicht die Replizierbarkeit von Daten, die an einem anderen Scanner mit anderen Probanden durchgeführt wurden. Die Reliabilität der Bayes'schen Modellauswahl wurde nicht untersucht. Vermutlich wurde die Test-Retest-Reliabilität von cDCM getestet, da die Grundausswertung mit SPM5 durchgeführt wurde. Leider finden sich hierzu keine genaueren Angaben. Die Test-Retest-Reliabilität der Modellauswahl sowie der Kopplungsparameter wurde Rowe et al. (2010) untersucht. Hier zeigte sich eine gute Reliabilität der Modellauswahl bei schlechter Reliabilität der Kopplungsparameter. Letzteres ist bemerkenswert, da Rowe et al. (2010) die Daten ebenfalls mit der in SPM5 integrierten Software-Version cDCM analysierten. Rowe et al. (2010) führten ihr Ergebnis auf den DCM-Algorithmus, sowie vor allem auf ihr im Vergleich zu Schuyler et al. (2010) komplexeres Modell und das Zeitintervall von mehreren Wochen zwischen den

zwei Sessions zurück. Da die vorliegende Studie mit SPM5 ähnlich wie Schuyler et al. (2010) eine gute Replizierbarkeit der Kopplungsparameter unabhängig vom angewandten Informationskriterium fand, kann der DCM-Algorithmus zumindest allein keine Erklärung für die Ergebnisse von Rowe et al. (2010) liefern. Dies wird dadurch unterstützt, dass Frässle et al. (2016) eine gute Replizierbarkeit der DCM-Ergebnisse in cDCM fanden. Schuyler et al. (2010) untersuchten zwei wenig komplexe Modelle mit zwei bzw. drei ROI, die untereinander nur in eine Richtung miteinander verbunden waren. Rowe et al. (2010) untersuchten hingegen Modelle mit insgesamt vier ROI, deren angenommene Verbindungen komplexer waren. Mit acht ROI und den in den Modellen angenommenen Verbindungen sind die in der vorliegenden Studie untersuchten Modelle weitaus komplexer. Auch das Intervall zwischen zwei Messungen kann nicht als Erklärung der nicht-reliablen Daten dienen, da im Rahmen dieser Studie etwa drei Jahre nach Grefkes et al. (2008) andere Probanden untersucht wurden. Trotzdem sind die Ergebnisse der Kopplungsparameter von Grefkes et al. (2008) mit unseren Daten replizierbar. Rowe et al. (2010) erwähnen nicht, ob ihre Ergebnisse auf Ebene der BOLD-Antwort reliabel waren. Zusätzlich beinhalteten alle möglichen aufgestellten Modelle zur Konnektivität motorischer Regionen bei rechtshändigen Handbewegungen ausschließlich Regionen der linken Hemisphäre. Erkenntnisse zu interhemisphärischen Verbindungen wurden mit diesen Modellen außer Acht gelassen. Eine potenziell nicht-reliable BOLD-Antwort, ein insuffizient aufgestelltes Modell, aber auch eine verhältnismäßig geringe Menge an akquirierten Daten könnten mögliche Erklärungsansätze dafür sein, dass die Ergebnisse auf Ebene der Kopplungsparameter nicht reliabel waren (Rowe et al., 2010).

Bernal-Casas et al. (2013) untersuchten die Replizierbarkeit von sDCM (*stochastic* DCM) an drei verschiedenen MR-Scannern mit einem simplen Modell zur Konnektivität des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex mit dem linken Hippocampus während einer Gedächtnisaufgabe (Bernal-Casas et al., 2013). Nach ihrer Datenanalyse mit SPM8 waren die Ergebnisse über alle drei Zentren hinweg sowohl auf Ebene der Modellauswahl als auch auf Ebene der Kopplungsparameter replizierbar. Auf beiden Ebenen konnte auch diese Studie die Ergebnisse von Grefkes et al. (2008) unter den gleichen Rahmenbedingungen der DCM-Analyse replizieren – trotz eines mit insgesamt acht Regionen deutlich komplexeren Modells. Die hier ermittelten Ergebnisse

und die Ergebnisse von Bernal-Casas et al. (2013) sprechen insgesamt für die Stabilität der Ergebnisse von Analysen mit DCM 10 über verschiedene Scan-Zentren hinweg. Almgren et al. (2018) untersuchten die Stabilität von longitudinalen *resting fMRI* Daten, ausgewertet mit *spectral* DCM (in DCM12). Hier zeigte sich eine gute Reliabilität der DCM-Auswertung einzelner Probanden zu unterschiedlichen Messzeitpunkten.

Pool et al. (2013, 2014) untersuchten unter Mitarbeit von Grefkes mit dem hier verwandten motorischen Paradigma ein erweitertes Modell motorischer Konnektivität (Pool et al., 2013, 2014). Dieses berücksichtigte zusätzlich Putamen und Cerebellum als ROI. Die Autoren untersuchten die Konnektivität motorischer Areale nur bei einhändigen (nicht beidhändigen) Faustschlüssen in unterschiedlichen Frequenzen sowie 2014 zusätzlich die Auswirkung der Händigkeit auf das motorische Netzwerk bei gegebenem Paradigma. Die Ergebnisse der mit cDCM und F durchgeführten Auswertung entsprechen in beiden Untersuchungen von Pool et al. (2013, 2014) weitestgehend den Ergebnissen der mit F in cDCM durchgeführten Konnektivitätsanalyse dieser Studie: In der Modellauswahl von Pool et al. (2013, 2014) ging in beiden Studien das komplexeste Modell als Gewinnermodell hervor. Die in beiden Studien ermittelten intrinsischen Aktivitäten, sowie die Konnektivität der motorischen Areale bei einhändigen Faustschlüssen sind auf Ebene der Richtung und Gewichtung der Konnektivitätsparameter den Ergebnissen der vorliegenden Studie weitestgehend übereinstimmend. Trotz Unterschieden in der Fragestellung (s.o.) und des komplexeren Modells führt der Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit denen von Pool et al. 2013 und 2014 zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Datenanalyse mit cDCM sowohl auf Ebene der Modellselektion als auch auf Ebene der Kopplungsparameter für das angewandte Paradigma stabil und replizierbar sind.

Obwohl hier die Daten von Grefkes et al. (2008) mit DCM 10 sowohl auf Ebene der Modellselektion als auch auf Ebene der Kopplungsparameter repliziert wurden, ist die Reliabilität von DCM10 nicht hinreichend untersucht. Es ist essentiell, dass Erweiterungen und Veränderungen von DCM stets auf das Erfüllen der Gütekriterien geprüft werden. Nur so können Ergebnisse von DCM-Analysen sowohl im wissenschaftlichen als auch im klinischen Kontext sinnvoll zur Erkenntnis- und Entscheidungsfindung eingesetzt werden.

Wichtig ist zu beachten, dass Ergebnisse von DCM-Analysen älteren Datums, die mit den Informationskriterien AIC und BIC ausgewertet wurden, insbesondere auf Ebene der Modellselektion kritisch hinterfragt werden müssen. Beide Informationskriterien sollten im Hinblick auf die Untersuchungen von Penny et al. (2012) für die DCM-Analyse nicht mehr herangezogen werden.

Um möglichst viele Informationen aus bereits publizierten Studien ziehen zu können, ist es essentiell, dass Autoren möglichst detailliert Methoden und Ergebnisse inklusive angewandter statistischer Verfahren beschreiben (Eklund et al., 2016; Stephan et al., 2010). Auf diese Weise können Ergebnisse mit aktuellen Erkenntnissen zur angewandten Methodik kritisch beurteilt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Ziel dieser Studie war, die Replizierbarkeit von Auswertungen mit Dynamic Causal Modeling (DCM) anhand fMRT-Daten eines motorischen Paradigmas zu überprüfen. Als Replikations-Vorlage wurde eine bereits publizierte Studie von Grefkes et al. (2008) gewählt, die Konnektivität anhand eines motorischen Paradigmas mittels DCM untersuchte. Die Stichprobe war mit $N=35$ größer als die von Grefkes et al. Die Ergebnisse der Aktivierungsanalyse von Grefkes et al. (2008) ließen sich mit den hier erhobenen Daten weitgehend replizieren. Die anschließend durchgeführte DCM-Analyse konnte unter den gleichen Rahmenbedingungen (cDCM mit AIC/BIC als Informationskriterien), sowie unter Anwendung der aktuellsten Version von DCM (DCM 10 mit F als Informationskriterium) die Ergebnisse von Grefkes et al. (2008) sowohl für die Modellselektion als auch für die Kopplungsparameter nahezu exakt replizieren. Die Anwendung des aktuelleren Informationskriteriums F in cDCM replizierte die Kernaussagen der Ergebnisse von Grefkes et al. (2008), wenngleich die Modellselektion nicht replizierbar war. Unter den gleichen Rahmenbedingungen der DCM-Analyse (cDCM, F) wurden in weiteren Studien mit sehr ähnlichen Fragestellungen vergleichbare Ergebnisse zu denen der vorliegenden Studie erzielt (Pool et al., 2013, 2014). Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf eine gute Stabilität der Ergebnisse von Analysen mit cDCM über verschiedene Scan-Zentren und Probanden hinweg hin – ein vielversprechendes Ergebnis auf dem Weg zu einer wissenschaftlich fundierten klinischen Anwendung der Methode DCM.

Mit den Ergebnissen der Analyse mit cDCM und BIC/AIC bzw. F wurde das von Penny et al. (2012) mit künstlichen Daten ermittelte Ergebnis bezüglich der Modellselektion repliziert: Auch mit „echten“ Daten zeigte sich, dass AIC/BIC im Vergleich zu F das weniger komplexe Modell bevorzugten (in dieser Studie ebenfalls ein *nested* Modell).

Die Ergebnisse waren auch hinsichtlich des motorischen Systems plausibel.

DCM zeigt in seinen aktuellen Versionen als relativ junge Methode gute Ergebnisse in der Replizierbarkeit – eine Voraussetzung für die Anwendung im wissenschaftlichen und klinischen Kontext. Nach der Untersuchung der Replizierbarkeit wurden die Daten dieser Studie zur Messung der Test-Retest-

Reliabilität ausgewertet. Hier zeigte sich eine ungenügende Test-Retest-Reliabilität bei Auswertung mit DCM10 und eine gute bei Auswertung mit cDCM (Frässle et al., 2015). Um in einem weiteren Schritt den Einfluss der veränderten Priors zu untersuchen, wandten Frässle et al. (2015) die Priors aus cDCM in der Datenanalyse mit DCM10 an. Unter diesen Veränderungen zeigten die mit DCM10 ermittelten Daten eine höhere Reliabilität. Die größere Varianz der Priors in DCM10 führt zu einer größeren Ergebnisvarianz sowohl bei der Bayes'schen Modellauswahl als auch bei den Ergebnissen der Kopplungsparameter (Frässle et al., 2015). Es zeigt sich, dass Neuanpassungen des DCM-Algorithmus intensiver Forschung bedürfen, insbesondere im Hinblick auf die verwandten Priors.

Die Ergebnisse dieser Studie sowie der nachfolgenden Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität von Frässle et al. (2015) unterstreichen, wie wichtig es ist, alle Veränderungen, die durch Weiterentwicklung von DCM entstehen, stets neu kritisch zu prüfen, bevor Ergebnisse, deren Güte nicht bekannt ist, zur Beantwortung spezifischer Fragen herangezogen werden. Das gleiche gilt auch für die zur Datenakquirierung verwandten Paradigmen. Nur wenn Tests die Gütekriterien Validität, Objektivität und Reliabilität erfüllen, ist ihr Einsatz sowohl im klinischen als auch im wissenschaftlichen Kontext gerechtfertigt. Wissenschaftler und Ärzte sollten sich dessen bewusst sein und einen kritischen Blick auf ihre Arbeit inklusive angewandter Methoden bewahren.

7. SUMMARY

Dynamic causal modeling (DCM) is a novel technique, which enables the investigation of effective connectivity between brain areas using fMRI data. While its validity has been repeatedly subject to investigation, there is little knowledge of the reliability and replicability of this method. The goal of the present study was to replicate the findings of Grefkes et al. (2008). In their study, participants performed a simple motor task while fMRI data was acquired. This data was analyzed using cDCM. The experimental conditions in the present study were closely matched to those of Grefkes et al., but the number of participants was increased to $N=35$.

Regarding neural activity, the results presented by Grefkes et al. were highly replicable. Using the same framework conditions as Grefkes et al. (cDCM and BIC/AIC) and also using a more recent version of DCM (DCM10 and F) the results could almost exactly be replicated regarding coupling parameters and model selection. Using F as model selection criterion in cDCM the model selection differed whereas the key findings concerning coupling parameters could be replicated. Pool et al. (2013 & 2014) conducted two similar studies utilizing the same motor task and presented very similar findings.

Moreover the present study showed that model selection criteria AIC/BIC choose the less complex model compared to F, which is in line with results by Penny et al. (2012).

The present study underlines the importance of investigating seemingly minute changes in the DCM algorithms and model selection as these may have great influence on the results. Still this study finds a good replicability of cDCM results across different scanners and subjects - one critical precondition for using DCM to investigate brain function and especially with regard to future medical application.

8. ANHANG

8.1 Methoden

8.1.1 Lokalisation der ROI auf Versuchspersonenebene

Tabelle 13: Maxima der ROI auf Einzelversuchspersonenebene identifiziert über die *Conjunction* Analyse (LH *vs.* baseline Session 1) \cap (LH *vs.* baseline Session 2) für rechten M1, PMC und SMA, die *Conjunction* Analyse (RH *vs.* baseline Session 1) \cap (RH *vs.* baseline Session 2) für linken M1, PMC und SMA sowie die *Conjunction* Analyse (LH *vs.* baseline Session 1 \cap LH *vs.* baseline Session 2) \cap (RH *vs.* baseline Session 1 \cap RH *vs.* baseline Session 2) \cap (BH *vs.* baseline Session 1 \cap BH *vs.* baseline Session 2) für beide V5 ($p < 0,05$; FWE-korrigiert). li= links, re=rechts

Versuchs- person	M1 li	M1 re	PMC li	PMC re	SMA li	SMA re	V5 li	V5 re
1	-40, -28, 68	50, -12, 56	-47, 4, 44	50, -8, 48	-2, 0, 64	2, 0, 64	-44, -72, 0	28, -68, - 2
2	-40, -18, 62	38, -22, 66	-60, 1, 33	54, -10, 46	-4, -10, 56	6, -10, 54	-46, -64, 4	48, -62, 4
3	-38, -14, 64	40, -20, 62	-48, 2, 44	48, 4, 47	-6, 12, 60	6, -4, 66	-40, -78, 2	52, -70, 4
4	-38, -24, 54	34, -22, 54	-52, -2, 44	60, 0, 40	-8, -8, 60	6, -6, 56	-40, -62, 4	46, -56, - 2
5	-40, -28, 64	50, -24, 60	-58, 4, 25	58, -10, 46	-4, -6, 52	2, -2, 64	-46, -64, 12	44, -56, 6
6	-40, -20, 58	40, -24, 68	-48, -4, 44	56, 4, 38	-4, -8, 56	2, -4, 56	-48, -72, 2	34, -64, - 16
7	-34, -22, 57	44, -20, 56	-50, -10, 44	52, -8, 48	-4, -8, 54	4, -12, 54	-44, -72, 2	46, -64, 2
8	-32, -20, 66	38, -24, 64	-54, 2, 36	58, -8, 48	-2, -6, 54	2, -2, 54	-46, -62, 10	54, -58, 8
9	-36, -22, -66	36, -22, 48	-54, -2, 44	57, 0, 44	-4, -8, 52	2, -4, 54	-36, -72, 6	42, -76, 4
10	-40, -16, 58	42, -20, 54	-54, 0, 28	54, -8, 48	-6, -4, 68	2, -6, 64	-46, -70, 4	48, -66, 0
11	-36, -24, 66	38, -24, 64	-61, 2, 34	52, 3, 50	-6, -4, 56	8, -2, 68	-38, -80, -4	42, -78, 2
12	-38, -24, 56	40, -16, 50	-52, 0, 44	54, 0, 48	-4, -2, 56	2, 0, 68	-40, -62, 6	48, -62, - 2
13	-40, -24, 64	44, -22, 62	-60, 8, 26	56, 8, 42	-6, -6, 56	6, -2, 62	-42, -78, 4	48, -72, 4
14	-40, -24, 68	42, -20, 54	-56, -2, 42	58, 4, 34	-2, 2, 62	8, -6, 58	-42, -74, -4	46, -66, - 2
15	-32, -26, 70	40, -12, 62	-58, 4, 26	54, -10, 46	-4, -8, 62	2, -6, 64	-42, -80, 0	44, -76, 6

Versuchs- person	M1 li	M1 re	PMC li	PMC re	SMA li	SMA re	V5 li	V5 re
16	-36, -24, 60	40, -22, 60	-54, 8, 42	52, 2, 46	-2, -8, 52	2, -10, 60	-50, -62, 0	42, -78, - 6
17	-36, -24, 70	42, -36, 68	-60, -12, 42	56, -10, 46	-10, -16, 54	6, -14, 56	-44, -78, -12	28, -78, - 10
18	-40, -20, 64	36, -20, 62	-56, 2, 26	54, -4, 48	-8, -14, 66	10, -2, 66	-28, -82, -8	42, -62, 0
19	-40, -26, 62	48, -18, 56	-56, -12, 42	52, -10, 46	-4, -6, 64	6, -2, 58	-38, -86, -12	42, -62, - 14
20	-29, -26, 71	38, -22, 56	-48, -6, 44	54, 4, 44	-6, -6, 68	8, -6, 68	-42, -72, -10	34, -68, - 16
21	-36, -24, 62	38, -26, 62	-44, -5, 44	50, -4, 48	-8, -2, 68	6, 0, 52	-28, -84, -2	32, -84, - 10
22	-32, -26, 66	34, -22, 66	-56, 6, 38	61, -11, 43	-6, -10, 62	2, -8, 62	-44, -72, 0	44, -60, - 2
23	-38, -24, 64	42, -12, 60	-54, -10, 44	54, 4, 44	-8, -2, 68	8, 2, 68	-44, -74, -4	30, -72, - 14
24	-36, -18, 68	42, -20, 64	-61, 2, 28	54, 2, 46	-4, -10, 52	10, -2, 54	-48, -70, 6	50, -70, 4
25	-34, -16, 66	38, -28, 68	-56, -10, 44	58, -10, 44	-4, -2, 52	2, 0, 58	-42, -62, 6	54, -56, 2
26	-42, -22, 60	44, -14, 58	-56, -12, 42	56, -10, 46	-2, -2, 66	2, -2, 66	-38, -70, 6	44, -66, 4
27	-42, -26, 60	44, -26, 60	-56, -12, 42	52, -8, 48	-2, -4, 66	2, -4, 54	-32, -80, -10	32, -70, - 8
28	-36, -26, 68	42, -18, 54	-56, 4, 38	54, -8, 48	-2, -14, 58	2, -8, 58	-46, -70, 0	50, -58, 0
29	-46, -14, 60	44, -22, 62	-58, -12, 42	59, -10, 46	-2, -6, 58	6, 6, 58	-34, -86, -6	32, -84, - 10
30	-42, -18, 62	42, -26, 66	-52, -4, 44	54, -6, 46	-6, -6, 58	6, 0, 68	-36, -76, -14	32, -76, 8
31	-41, -10, 63	44, -20, 56	-57, 0, 25	58, 8, 40	-6, -6, 60	6, 2, 68	-42, -80, -6	44, -76, 2
32	-34, -22, 64	30, -22, 70	-50, -8, 44	56, -10, 46	-2, -10, 50	6, 6, 68	-50, -72, -2	48, -66, - 4
33	-30, -30, 70	46, -14, 56	-57, -2, 40	46, 0, 34	-6, -6, 58	2, 4, 58	-30, -78, -12	40, -80, - 12

8.2 Ergebnisse

8.2.1 BOLD-Aktivierungen

Um die genaue Replizierbarkeit der Aktivierungsdaten von Grefkes et al. zu untersuchen, haben wir die von Grefkes et al. dargestellten Kontraste RH *vs.* LH, LH *vs.* RH sowie die *Conjunction*-Analyse (LH *vs.* baseline) \cap (RH *vs.* baseline) ebenfalls mit unseren Daten dargestellt. Außerdem wurde der Kontrast LH+RH *vs.* baseline gerechnet. Sie finden sich im Folgenden:

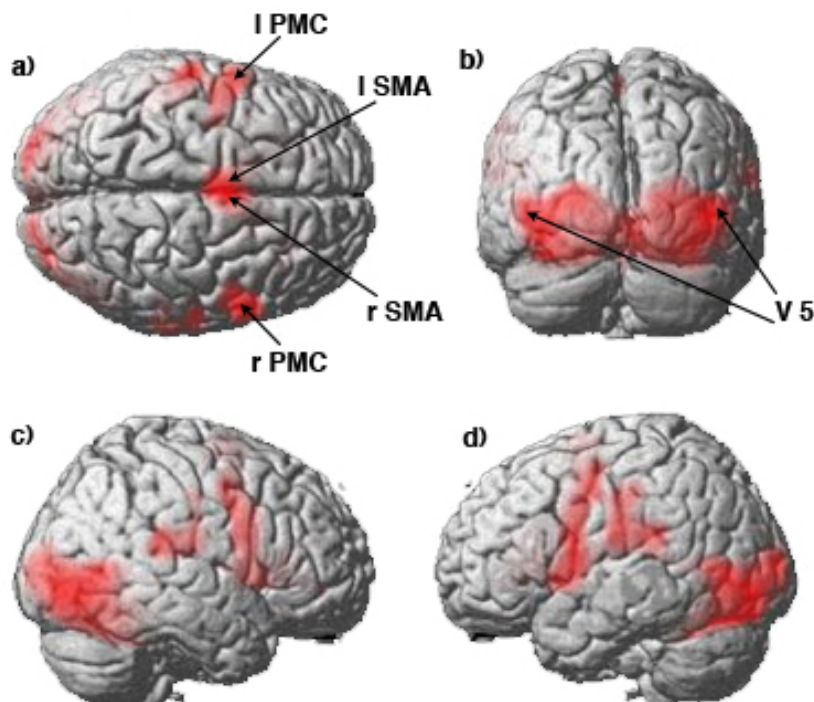


Abbildung 40: Darstellung BOLD-Aktivität der *Conjunction* – Analyse (LH *vs.* baseline) \cap (RH *vs.* baseline). r = rechts a) Ansicht von kranial b) Ansicht von okzipital c) rechte Hemisphäre d) linke Hemisphäre. ($p < 0,05$ FWE-korrigiert, Clustergröße 10)

Tabelle 14: *Conjunction* – Analyse (LH vs. baseline) \cap (RH vs. baseline), $p < 10^{-14}$ (unkorrigiert)

Cluster (Clustergröße in Voxel)	Aktivierte Hirnregion	MNI-Koordinaten (x,y,z)	T-Wert
1 (7086)	V5 rechts	44, -68, 0	16, 19
	V5 links	-44, -72, 0	15, 61
	Cerebellum rechts	32, -58, -22	14, 5
2 (661)	Gyrus precentralis links (Area 6)	-58, 4, 26	11, 14
	Gyrus precentralis links (Area 6)	-52, -4, 46	10,74
3 (541)	SMA links	-2, -2, 60	14,48
4 (206)	Gyrus precentralis rechts (Area 6)	56, 4, 40	10, 26
6 (83)	Vermis cerebelli	2, -62, -12	10, 72
7 (32)	Putamen links	-22, -2, 12	8,9

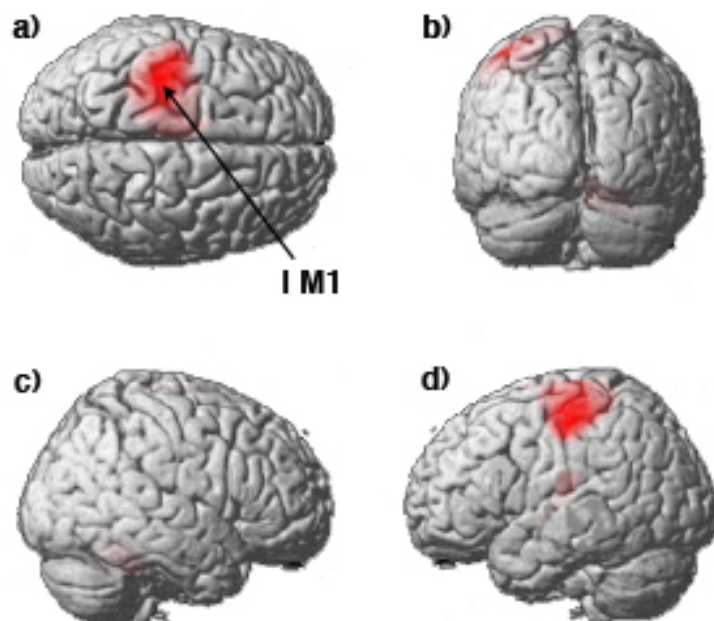


Abbildung 41: Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts RH *vs.* LH. l = links. a) Ansicht von kranial b) Ansicht von okzipital c) rechte Hemisphäre d) linke Hemisphäre. ($p < 0,05$ FWE-korrigiert, Clustergröße 10)

Tabelle 15: RH vs. LH, $p < 10^{-14}$ (unkorrigiert)

Cluster (Clustergröße in Voxel)	Aktivierte Hirnregion	MNI-Koordinaten (x,y,z)	T-Wert
1 (2065)	Gyrus precentralis links (Area 4a)	-36, -26, 60	28, 85
	Gyrus postcentralis links (Area 6 <i>weniger probability für area 1</i>)	-22, -30, 72)	13,00
2 (796)	Cerebellum rechts	18, -48, -20	21, 05
3 (64)	SMA links	-6, -18, 50	9,74
4 (45)	Thalamus links	-16, -22, 4	10,65

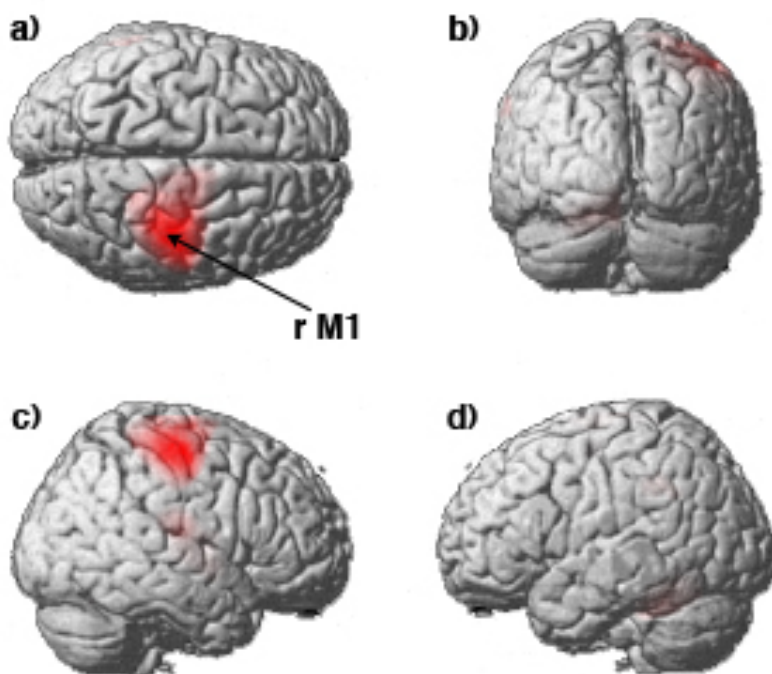


Abbildung 42: Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts LH vs. RH. r = rechts a) Ansicht von kranial b) Ansicht von okzipital c) rechte Hemisphäre d) linke Hemisphäre. ($p < 0,05$ FWE-korrigiert, Clustergröße 10)

Tabelle 16: LH vs. RH, $p < 10^{-14}$ (unkorrigiert)

Cluster (Clustergröße in Voxel)	Aktivierte Hirnregion	MNI-Koordinaten (x,y,z)	T-Wert
1 (2577)	Gyrus precentralis rechts (Area 4a)	40, -22, 56	29, 51
	Gyrus precentralis rechts (Area 6)	28, -14, 72	15, 19
2 (1145)	Cerebellum links	-16, -48, -20	23, 02
3 (564)	Putamen rechts	32, -8, 0	12, 01
4 (137)	Thalamus rechts	16, -20, 4	13, 29

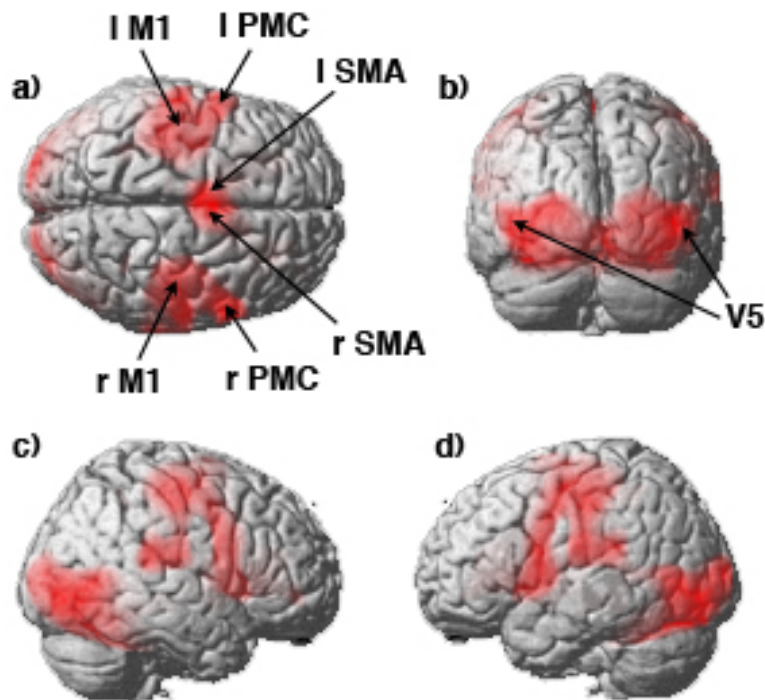


Abbildung 43: Darstellung BOLD-Aktivität des Kontrasts LH + RH vs. *baseline*. l = links, r = rechts a) Ansicht von kranial b) Ansicht von okzipital c) rechte Hemisphäre d) linke Hemisphäre. ($p < 0,05$ FWE-korrigiert, Clustergröße 10)

Tabelle 17: LH + RH *vs. baseline*, $p < 10^{-14}$ (unkorrigiert)

Cluster (Clustergröße in Voxel)	Aktivierte Hirnregion	MNI-Koordinaten (x,y,z)	T-Wert
1 (10809)	Cerebellum rechts	30, -54, -22	18,35
	V5 (hOC5) re	44, -68, 0	17, 93
	V5 (hOC5) li	-44, -72, 0	17,71
	V4 (hOC4vre)	32, -80, -12	15,08
	V3 (hOC3v) li	-22, -94, 8	14,75
	Cerebellum links	-24, -56, -22	14,5
2 (3761)	Gyrus präcentralis (Area 4a) links	-35, -24, 60	13, 33
	Gyrus postcentralis (IPC)	-54, -20, 26	12,93
	Gyrus precentralis (Area 6), links	-58, 4, 26	12, 54
	Gyrus precentralis (Area 44), links	-60, 6, 24	12,48
3 (1095)	SMA links	-4, -4, 60	16, 32
4 (385)	Gyrus precentralis (Area 4a), rechts	40, -22, 56	12, 04
5 (381)	Gyrus precentralis (Area 6), rechts	56, 4, 42	11,6
6 (109)	Putamen rechts	26, 2, 6	9,07
	Pallidum rechts	20, -2, -2	8,75
7 (14)	Gyrus postcentralis (Area 1), rechts	58, -16, 46	8,68

8.2.2 SPM5 cDCM BIC, AIC

Tabelle 18: Mittelwert Kopplungsparameter und Standardabweichung A-Matrix Modell 1, BIC AIC, fett gedruckte Werte sind signifikant ($p < 0,0055$ FDR-korrigiert), Leserichtung (damit auch die Ausrichtung der Kopplungsparameter) ist von Spalte zu Zeile.

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA		l V5		r V5	
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ
l M1	-1,0	0	-0,059	0,081	0,144	0,068	0,076	0,063	0,308	0,116	0,212	0,111	-	-	-
r M1	-0,079	0,073	-1	0	0,083	0,071	0,145	0,103	0,14	0,113	0,279	0,092	-	-	-
l PMC	0,066	0,054	0,016	0,044	-1	0	0,048	0,033	0,096	0,053	0,091	0,055	0,083	0,081	0,096
r PMC	-0,009	0,065	0,090	0,088	0,038	0,045	-1	0	0,049	0,053	0,103	0,048	0,074	0,065	0,090
l SMA	0,158	0,122	0,035	0,067	0,094	0,066	0,070	0,046	-1	0	0,143	0,069	0,165	0,118	0,218
r SMA	0,04	0,093	0,142	0,076	0,084	0,069	0,099	0,052	0,127	0,079	-1	0	0,215	0,166	0,269
l V5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-1	0	-1

Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 1, BIC, AIC Bedingung RH (p < 0,0055 FDR- korrigiert)

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA		
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	
l M1	-	-	-0,013	0,035	0,087	0,050	-	-	0,167	0,079	-	-
r M1	-0,158	0,054	-	-	-	-	-0,069	0,041	-0,188	0,079	-0,190	0,116
l PMC	-0,019	0,054	-	-	-	-	-	-	-0,007	0,061	-	-
r PMC	-	-	0,010	0,025	-	-	-	-	-	-	-0,059	0,058
l SMA	0,002	0,043	0,006	0,017	0,012	0,024	-	-	-	-	0,018	0,058
r SMA	-	-	0,009	0,022	-	-	-0,020	0,029	-0,073	0,087	-	-

Tabelle 21: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 1, BIC, AIC Bedingung BH (p < 0,0055 FDR-korrigiert)

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA	
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ
l M1	-	0,054	0,049	0,050	0,042	-	-	0,099	0,067	0,100	0,069
r M1	0,078	0,048	-	-	-	0,059	0,039	0,113	0,05	0,136	0,074
l PMC	-0,065	0,055	-	-	-	-	-	-0,048	0,054	-	-
r PMC	-	-0,035	0,056	-	-	-	-	-	-	-0,024	0,067
l SMA	-0,029	0,037	-0,028	0,038	0,001	0,023	-	-	-	-0,015	0,057
r SMA	-0,027	0,049	-0,021	0,05	-	-	0,004	-0,001	0,054	-	-

Tabelle 22: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, C-Matrix Modell 1, BIC, AIC (p <0,0055 FDR- korrigiert)

		LH		RH		BH	
		χ	σ	χ	σ	χ	σ
l V5		0,230	0,188	0,242	0,193	0,259	0,242
r V5		0,323	0,422	0,361	0,397	0,343	0,406

8.2.3 SPM5 cDCM FE

Tabelle 23: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, A-Matrix Modell 4, FE (p < 0,0047 FDR- korrigiert)

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA		l V5		r V5	
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ
l M1	-1	0	-0,042	0,068	0,167	0,074	0,103	0,073	0,283	0,121	0,197	0,101	-	-	-
r M1	-0,066	0,074	-1	0	0,097	0,066	0,169	0,110	0,132	0,097	0,247	0,085	-	-	-
l PMC	0,057	0,045	0,029	0,045	-1	0	0,071	0,054	0,098	0,06	0,101	0,054	0,111	0,094	0,129
r PMC	0,005	0,067	0,082	0,086	0,064	0,057	-1	0	0,073	0,065	0,112	0,066	0,108	0,087	0,129
l SMA	0,142	0,107	0,044	0,059	0,115	0,070	0,098	0,064	-1	0	0,142	0,070	0,155	0,115	0,202
r SMA	0,053	0,087	0,121	0,061	0,102	0,068	0,122	0,073	0,128	0,076	-1	0	0,187	0,147	0,243
l V5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-1	0	-
r V5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-1	0

Tabelle 24: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 4, FE, Bedingung LH (p < 0,0047 FDR- korrigiert)

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA	
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ
l M1	-	-	0,068	-0,100	0,063	-0,118	0,073	-0,135	0,079	-0,197	0,092
r M1	-0,008	0,023	-	-	0,051	0,091	0,046	0,112	0,073	0,149	0,076
l PMC	0,004	0,016	-0,035	0,046	-	-0,020	0,027	-0,022	0,038	-0,031	0,041
r PMC	0,004	0,012	-0,01	0,049	0,0003	0,022	-	-0,001	0,033	-0,006	0,050
l SMA	0,008	0,018	-0,058	0,056	-0,03	0,032	0,035	-	-	-0,064	0,056
r SMA	0,002	0,011	-0,002	0,05	0,006	0,024	0,003	0,032	0,005	-	-

Tabelle 25: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 4, FE, Bedingung RH (p <0,0047 FDR- korrigiert)

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA		
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	
l M1	-	-	-0,012	0,027	0,087	0,048	0,063	0,034	0,131	0,067	0,118	0,079
r M1	-0,157	0,056	-	-	-0,099	0,049	-0,074	0,058	-0,157	0,067	-0,152	0,102
l PMC	-0,026	0,052	0,01	0,017	-	-	-0,0003	0,026	-0,014	0,054	-0,006	0,032
r PMC	-0,053	0,047	0,01	0,019	-0,024	0,023	-	-	-0,046	0,045	-0,035	0,039
l SMA	-0,006	0,043	0,006	0,016	0,007	0,025	0,006	0,022	-	-	0,005	0,046
r SMA	-0,051	0,059	0,01	0,020	-0,026	0,034	-0,015	0,028	-0,048	0,058	-	-

Tabelle 26: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix Modell 4, FE, Bedingung BH (p < 0,0047 FDR- korrigiert)

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA	
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ
l M1	-	0,066	0,048	0,065	0,045	0,063	0,042	0,098	0,055	0,105	0,076
r M1	0,092	0,047	-	0,073	0,045	0,076	0,044	0,114	0,050	0,127	0,067
l PMC	-0,052	0,042	-0,049	0,041	-	-0,013	0,027	-0,032	0,038	-0,034	0,039
r PMC	-0,040	0,038	-0,037	0,041	-0,001	0,023	-	-0,016	0,041	-0,021	0,047
l SMA	-0,034	0,040	-0,034	0,042	0,002	0,024	0,033	-	-	-0,016	0,051
r SMA	-0,031	0,051	-0,028	0,05	0,005	0,025	0,032	-0,005	0,051	-	-

Tabelle 27: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, C-Matrix Modell 4, FE (p <0,0047 FDR- korrigiert)

	LH		RH		BH	
	χ	σ	χ	σ	χ	σ
l V5	0,228	0,183	0,243	0,198	0,259	0,239
r V5	0,314	0,421	0,351	0,394	0,335	0,403

8.2.4 SPM8 DCM10, FE

Tabelle 28: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, A-Matrix Modell 1, FE (p < 0,0055 FDR- korrigiert)

	l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA		l V5		r V5	
	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ
l M1	-0,534	0,087	-0,016	0,212	0,355	0,440	0,639	0,638	0,063	0,399	0,117	0,381	-	-	-	-
r M1	-0,056	0,175	-0,532	0,095	0,733	0,534	0,186	0,696	0,167	0,310	-0,255	0,308	-	-	-	-
l PMC	-0,136	0,112	-0,097	0,102	-0,443	0,070	0,088	0,358	-0,005	0,201	-0,182	0,191	0,559	0,306	0,520	0,268
r PMC	-0,140	0,109	-0,054	0,125	0,095	0,297	-0,424	0,095	-0,054	0,154	-0,155	0,150	0,489	0,229	0,443	0,240
l SMA	-0,137	0,134	-0,112	0,111	0,114	0,405	0,034	0,410	-0,464	0,079	-0,114	0,130	0,746	0,270	0,733	0,295
r SMA	-0,141	0,118	-0,072	0,117	-0,009	0,334	0,021	0,280	0,022	0,137	-0,469	0,054	0,739	0,278	0,681	0,292
l V5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,718	0,124	-	-
r V5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,716	0,132

Tabelle 29: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix, Bedingung LH, Modell 1, FE (p <0,0055 FDR- korrigiert)

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA		
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	
l M1	-	-	-0,05	0,231	-0,354	0,433	-	-	-0,442	0,525	-0,421	0,459
r M1	-0,178	0,604	-	-	-	-	0,346	0,565	-	-	0,738	0,522
l PMC	0,056	0,382	-	-	-	-	-	0,007	0,374	-	-	-
r PMC	-	-	-0,106	0,168	-	-	-	-	-	-	0,057	0,307
l SMA	0,073	0,427	-	-	-0,222	0,331	-	-	-	-	-0,170	0,207
r SMA	0,108	0,427	-0,089	0,140	-	-	-0,078	0,277	0,275	0,530	-	-

Tabelle 30: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix, Bedingung RH, Modell 1, FE (p <0,0055 FDR- korrigiert)

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA		
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	
l M1	-	-	-0,002	0,663	0,508	0,526	-	-	0,717	0,511	-	-
r M1	-0,037	0,253	-	-	-	-	-0,510	0,737	-0,419	0,488	-0,447	0,552
l PMC	-0,116	0,200	-	-	-	-	-	-	0,176	0,182	-	-
r PMC	-	-	0,076	0,309	-	-	-	-	-	-	0,236	0,400
l SMA	-0,123	0,149	0,151	0,544	0,006	0,384	-	-	-	-	0,383	0,476
r SMA	-	-	0,085	0,465	-	-	-0,068	0,415	-0,047	0,252	-	-

Tabelle 31: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, B-Matrix, Bedingung BH, Modell 1, FE (p < 0,0055 FDR- korrigiert)

l M1		r M1		l PMC		r PMC		l SMA		r SMA		
χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	χ	σ	
l M1	-	-	-0,149	0,258	0,710	0,514	-	-	0,562	0,508	0,519	0,511
r M1	-0,028	0,195	-	-	-	-	0,492	0,591	0,556	0,450	0,562	0,314
l PMC	-0,030	0,103	-	-	-	-	-	-	0,227	0,339	-	-
r PMC	-	-	-0,027	0,143	-	-	-	-	-	-	0,221	0,323
l SMA	-0,078	0,123	-0,120	0,164	0,334	0,471	-	-	-	-	0,258	0,341
r SMA	-0,080	0,099	-0,111	0,115	-	-	0,244	0,335	0,221	0,276	-	-

Tabelle 32: Mittelwerte und Standardabweichung Kopplungsparameter, C-Matrix Modell 2, FE (p <0,0055 FDR- korrigiert)

	LH		RH		BH	
	χ	σ	χ	σ	χ	σ
l V5	0,218	0,119	0,240	0,118	0,244	0,116
r V5	0,233	0,125	0,292	0,162	0,270	0,128

8.3 Edinburgh Handedness Inventory

Bitte geben Sie an, welche Hand Sie bei den folgenden Aktivitäten bevorzugen, indem Sie in die entsprechende Spalte ein Kreuz machen. Wo die Handbevorzugung so groß ist, dass Sie nie versuchen würden, die andere Hand zu benutzen, setzen Sie bitte 2 Kreuze. Falls Sie sich wirklich nicht schlüssig sind, machen Sie ein Kreuz in beide Spalten.

Einige Aktivitäten erfordern beide Hände, z.B. Zündholz anzünden. In diesem Fall ist der Teil der Aufgabe, für den die Bevorzugung gewünscht ist, z.B. das Zündholz halten, in Klammern gesetzt (Zündholz).

Bitte versuchen Sie alle Fragen zu beantworten. Nur wenn Sie keinerlei Erfahrung mit dem Objekt oder der Aufgabe haben, lassen Sie die Spalte frei.

	Links	Rechts
1. Schreiben		
2. Zeichnen		
3. Werfen		
4. Schere		
5. Zahnbürste		
6. Messer (ohne Gabel)		
7. Löffel		
8. Besen (obere Hand)		
9. Zündholz anzünden (Zündholz)		
10. Schachtel öffnen (Deckel)		
i. Mit welchem Fuß treten Sie bevorzugt einen Gegenstand?		
ii. Welches Auge benutzen Sie, wenn Sie nur eines benutzen?		

8.4 Probanden-Informationsbogen

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. T. Kircher

Projektleiter:

Prof. Dr. A. Jansen

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Philipps-Universität Marburg

Rudolf-Bultmann-Straße 8, 35039 Marburg

Tel: 06421-58-65273

Fax: 06421-58-68939

Probanden-Information für Forschungsvorhaben mit fMRT-Untersuchungen

zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung durch den Untersucher für die Studie:

„Bestimmung der Restest-Reliabilität von fMRT- Paradigmen zur Erforschung der Grundlagen der Hemisphärenlateralisation im Kontext intra- und interhemisphärischer Konnektivität“

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

wir möchten Sie bitten, an o.g. Studie teilzunehmen.

In diesem Informationsblatt geben wir Ihnen im Folgenden Hintergrundinformationen zur Studie, beschreiben die geplanten

Untersuchungen, klären über mögliche Risiken auf, beschreiben den Umgang mit sog. „Zufallsbefunden“, konkretisieren den Umgang mit den erhobenen Daten und nennen abschließend Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.

(1) Informationen zur geplanten Studie:

Das menschliche Gehirn ist auf den ersten Blick symmetrisch aufgebaut. Bisher sind keine Zellarten, elektrophysiologische Prozesse oder neuronale Verbindungen bekannt, die in der einen, nicht aber in der anderen Hirnhälfte vorkommen. Im Gegensatz dazu sind die meisten Funktionen des Gehirns lateralisiert, werden also vorwiegend von einer Gehirnhälfte gesteuert. Sprachfunktionen sind beispielsweise bei den meisten Menschen überwiegend in der linken Gehirnhälfte angelegt, während räumliche Funktionen in der rechten Hirnhälfte angesiedelt sind. Was Motorik angeht, ist eine Hirnhälfte überwiegend für eine Körperseite „zuständig“ (die rechte Hirnhälfte für die linke Körperseite und umgekehrt).

Das Ziel dieser Studie ist herauszufinden, wie sich die verschiedenen motorischen Bereiche des Gehirns bei der Durchführung eines ein- oder beidhändigen Faustschlusses gegenseitig beeinflussen. Dabei wird auch die Zusammenarbeit zwischen den beiden Hirnhälften berücksichtigt.

Damit in Zukunft das Wissen über motorische Hirnbereiche und ihr Zusammenhang auf Patienten angewendet werden kann, die z.B. durch einen Schlaganfall in ihrer Motorik beeinträchtigt sind, müssen wir zunächst belegen, dass unsere Daten bei gesunden Probanden zeitlich stabil sind. Nur dann können Signaländerungen, die bei Patientenmessungen gefunden werden mit Änderungen der akuten Symptomatik einer Erkrankung in Verbindung gebracht werden.

In dieser Studie werden die zu erledigenden motorischen Aufgaben auf ihre zeitliche Stabilität untersucht. Sie werden dazu im Abstand von 4 bis 6 Wochen zweimal untersucht.

Die Untersuchung im Kernspintomographen dauert ca. 30 Minuten, zusätzlich kommen knapp 30 min für Aufklärung und Instruktion hinzu. Die Aufgaben werden Ihnen am Vortag vor dem Experiment detailliert erklärt.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig, Sie können jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen.

(2) Hiermit bitten wir Sie um Zustimmung zu folgenden Untersuchungen:

1. Anatomische Untersuchung im Kernspintomographen
2. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen

1. Anatomische Untersuchung im Kernspintomographen

Vor der eigentlichen funktionellen Messung wird standardmäßig eine anatomische Messung durchgeführt, bei der ein hochaufgelöstes, strukturelles Bild der Gehirn-strukturen erstellt wird.

2. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen:

Die im Tomographen zu erledigende Aufgabe wird Ihnen vor Beginn der Untersuchung genau erklärt.

Während der Untersuchung im Kernspintomographen wird Ihnen zunächst die Anweisung gegeben, ob Sie während der folgenden Aufgabe die linke oder die rechte Faust oder beide Fäuste gleichzeitig schließen sollen. Dann erscheint auf dem Bildschirm ein Kreis. Immer wenn dieser Kreis rot wird, sollen Sie einen Faustschluss durchführen.

(3) Ablauf der Kernspintomographieuntersuchung und mögliche Gefahren

Das menschliche Gehirn besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im

Anschluss daran die Konzentration von Molekülen im Gehirn festgestellt werden. Auf diese Weise lässt sich die Durchblutung des Gehirns ermitteln, genauer die kontinuierlichen Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut innerhalb weniger Sekunden. Diese Veränderungen ergeben spezifische Muster, je nachdem, welche Sinnesreize oder Vorstellungen die Versuchsperson während der Messung innerlich verarbeitet. Auf diese Weise können unterschiedliche Funktionen des Gehirns sichtbar gemacht werden. Man spricht hier von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT).

Ablauf der Untersuchung: In dieser Untersuchung werden Sie gebeten, nach einem visuellen Reiz die entsprechende Faust oder beide Fäuste gleichzeitig zu schließen. Um bei den Messungen im Gehirn verlässliche Ergebnisse zu erhalten, ist Ihre Kooperationsbereitschaft unbedingt erforderlich.

Sie liegen während der Untersuchung auf einem Tisch, der Sie mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hineinführt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen um Ihren Kopf gelegt.

Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen, die von elektrischen Umschaltvorgängen der Magnetfelder herrühren. Um deren Einfluss gering zu halten tragen Sie einen Kopfhörer. Sie haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommen Sie einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass sie auf Ihren Wunsch hin jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden können.

Mögliche Gefahren: Die MRT-Technologie ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand unschädlich. Sie basiert auf mehr als 20 Jahren Erfahrung und wird täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt. Bekannte Risiken ergeben sich ausschließlich durch metallische Gegenständen oder Stoffe mit magnetischen Eigenschaften, die sich am oder im Körper befinden. Diese können sich erhitzen und zu Verbrennungen führen. Lose Metallteile können durch das Magnetfeld beschleunigt werden und dann zu Verletzungen führen. Daher sind Personen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper haben.

Risiken unabhängig von den Genannten sind nicht bekannt. Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom stillen Liegen in der engen fMRT-Röhre resultieren, und der Lautstärke des Tomographen, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten.

Wir möchten sie allerdings darauf hinweisen, dass über mögliche langfristige Risiken bei wiederholten MRT-Messungen bisher keine wissenschaftlich abgesicherten Ergebnisse vorliegen.

(4) Umgang mit Zufallsbefunden

Bei der Studie handelt es sich um eine Forschungsstudie. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen, würde Sie der Versuchsleiter persönlich darüber informieren und eine fachärztlich neuro-radiologische Diagnostik empfehlen. Falls Sie über einen Zufallsbefund nicht informiert werden wollen, stellt dies ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar.

(5) Datenschutz

Ihre personenbezogenen Daten werden maschinell gespeichert und weiterverarbeitet. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung und setzt vor Teilnahme an der Studie Ihre freiwillige Einwilligung voraus.

(6) Ausschlusskriterien

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch, „Spirale“) im oder am Körper haben. Frauen, die schwanger sind, werden nicht als Probandinnen zugelassen. Probanden, die nicht über

mögliche Zufallsbefunde informiert werden wollen, können ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen Untersuchungsleiter beantwortet.

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben

Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Probandeninformation gelesen, ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten.

**Ich willige hiermit ein, als Proband an dem Forschungsvorhaben,
„Bestimmung der Restest-Reliabilität von fMRT- Paradigmen zur
Erforschung der Grundlagen der Hemisphärenlateralisation im Kontext
intra- und interhemisphärischer Konnektivität“ teilzunehmen.**

VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name:

Geburtsdatum:

Datum:

Uhrzeit:

Ort:

Unterschrift:

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum:

Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:

LITERATURVERZEICHNIS

- Adachi, Y., Osada, T., Sporns, O., Watanabe, T., Matsui, T., Miyamoto, K., Miyashita, Y., 2012. Functional connectivity between anatomically unconnected areas is shaped by collective network-level effects in the macaque cortex. *Cereb. Cortex* 22, 1586–1592. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr234>
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 13, 266–271. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L)
- Almgren, H., Van de Steen, F., Kühn, S., Razi, A., Friston, K., Marinazzo, D., 2018. Variability and reliability of effective connectivity within the core default mode network: A multi-site longitudinal spectral DCM study. *NeuroImage* 183, 757–768. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.053>
- Baars, B.J., 2013. Fundamentals of cognitive neuroscience: a beginner's guide. Academic Press, Amsterdam ; Boston.
- Babiloni, C., Carducci, F., Del Gratta, C., Demartin, M., Romani, G.L., Babiloni, F., Rossini, P.M., 2003. Hemispherical asymmetry in human SMA during voluntary simple unilateral movements. An fMRI study. *Cortex* 39, 293–305.
- Bear, M.F., 2007. Neuroscience: exploring the brain, 3rd ed. ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- Bear, M.F., Connors, B.W., Engel, A., Held, A., Hornung, C., Jarosch, B., Lange, C., Maxam, G., Niehaus-Osterloh, M., Paradiso, M.A., Seidler, L., 2008. Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Neckar.
- Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., 2005. Relating connectional architecture to grey matter function using diffusion imaging. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 360, 903–911. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1640>
- Bernal-Casas, D., Balaguer-Ballester, E., Gerchen, M.F., Iglesias, S., Walter, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Stephan, K.E., Kirsch, P., 2013. Multi-site reproducibility of prefrontal-hippocampal connectivity estimates by stochastic DCM. *Neuroimage* 82, 555–563. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.120>

- Born, R.T., Bradley, D.C., 2005. Structure and Function of Visual Area Mt. Annual Review of Neuroscience 28, 157–189. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131052>
- Brodersen, K.H., Schofield, T.M., Leff, A.P., Ong, C.S., Lomakina, E.I., Buhmann, J.M., Stephan, K.E., 2011. Generative embedding for model-based classification of fMRI data. PLoS Comput. Biol. 7, e1002079. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002079>
- Büchel, C., Karnath, H.-O., Thier, P., 2012. Methoden der kognitiven Neurowissenschaften, in: Kognitive Neurowissenschaften, Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 9–32. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25527-4_2
- Buxton, R.B., Uludağ, K., Dubowitz, D.J., Liu, T.T., 2004. Modeling the hemodynamic response to brain activation. Neuroimage 23 Suppl 1, S220–233. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.013>
- Buxton, R.B., Wong, E.C., Frank, L.R., 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. Magnetic Resonance in Medicine 39, 855–864. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910390602>
- Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J., 2001. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. Hum Brain Mapp 14, 140–151.
- Chambers, W.W., Sprague, J.M., 1955. Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. J. Comp. Neurol. 103, 105–129. <https://doi.org/10.1002/cne.901030107>
- Daunizeau, J., David, O., Stephan, K.E., 2011. Dynamic causal modelling: a critical review of the biophysical and statistical foundations. Neuroimage 58, 312–322. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.062>
- Daunizeau, J., Friston, K.J., Kiebel, S.J., 2009. Variational Bayesian identification and prediction of stochastic nonlinear dynamic causal models. Physica D 238, 2089–2118. <https://doi.org/10.1016/j.physd.2009.08.002>
- Daunizeau, Jean, Kiebel, S.J., Friston, K.J., 2009. Dynamic causal modelling of distributed electromagnetic responses. Neuroimage 47, 590–601. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.062>

- Daunizeau, J., Stephan, K.E., Friston, K.J., 2012. Stochastic dynamic causal modelling of fMRI data: should we care about neural noise? *Neuroimage* 62, 464–481. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.061>
- David, O., Guillemain, I., Sallet, S., Reyt, S., Deransart, C., Segebarth, C., Depaulis, A., 2008. Identifying neural drivers with functional MRI: an electrophysiological validation. *PLoS Biol.* 6, 2683–2697. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060315>
- Dima, D., Dietrich, D.E., Dillo, W., Emrich, H.M., 2010. Impaired top-down processes in schizophrenia: a DCM study of ERPs. *Neuroimage* 52, 824–832. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.086>
- Dima, D., Roiser, J.P., Dietrich, D.E., Bonnemann, C., Lanfermann, H., Emrich, H.M., Dillo, W., 2009. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. *Neuroimage* 46, 1180–1186. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.033>
- Dum, R.P., Strick, P.L., 2005. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J. Neurosci.* 25, 1375–1386. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3902-04.2005>
- Eickhoff, S.B., Jbabdi, S., Caspers, S., Laird, A.R., Fox, P.T., Zilles, K., Behrens, T.E.J., 2010. Anatomical and Functional Connectivity of Cytoarchitectonic Areas within the Human Parietal Operculum. *J. Neurosci.* 30, 6409–6421. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5664-09.2010>
- Eid, M., Gollwitzer, M., Schmitt, M., n.d. *Statistik und Forschungsmethoden: Lehrbuch ; mit Online-Materialien*, 2., korr. Aufl.. ed, Grundlagen Psychologie.
- Eklund, A., Nichols, T.E., Knutsson, H., 2016. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, 7900–7905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113>
- Felleman, D.J., Van Essen, D.C., 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 1, 1–47.
- Franz, E.A., Ivry, R.B., Helmuth, L.L., 1996. Reduced Timing Variability in Patients with Unilateral Cerebellar Lesions during Bimanual Movements. *Journal of Cognitive Neuroscience* 8, 107–118. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.2.107>
- Frässle, S., Lomakina, E.I., Razi, A., Friston, K.J., Buhmann, J.M., Stephan, K.E.,

2017. Regression DCM for fMRI. *Neuroimage*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.090>
- Frässle, S., Paulus, F.M., Krach, S., Jansen, A., 2016. Test-retest reliability of effective connectivity in the face perception network. *Hum. Brain Mapp.* 37, 730–744. <https://doi.org/10.1002/hbm.23061>
- Frässle, S., Stephan, K.E., Friston, K.J., Steup, M., Krach, S., Paulus, F.M., Jansen, A., 2015. Test-retest reliability of dynamic causal modeling for fMRI. *NeuroImage* 117, 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.040>
- Friedman, L., Stern, H., Brown, G.G., Mathalon, D.H., Turner, J., Glover, G.H., Gollub, R.L., Lauriello, J., Lim, K.O., Cannon, T., Greve, D.N., Bockholt, H.J., Belger, A., Mueller, B., Doty, M.J., He, J., Wells, W., Smyth, P., Pieper, S., Kim, S., Kubicki, M., Vangel, M., Potkin, S.G., 2008. Test-retest and between-site reliability in a multicenter fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 29, 958–972. <https://doi.org/10.1002/hbm.20440>
- Friston, K., 2009. Causal modelling and brain connectivity in functional magnetic resonance imaging. *PLoS Biol.* 7, e33. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000033>
- Friston, K., Mattout, J., Trujillo-Barreto, N., Ashburner, J., Penny, W., 2007. Variational free energy and the Laplace approximation. *NeuroImage* 34, 220–234. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.035>
- Friston, K.J., 2011. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity* 1, 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, K.J., 2007. Statistical parametric mapping the analysis of functional brain images. Elsevier / Academic Press, Amsterdam; Boston.
- Friston, K.J., 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping* 2, 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Friston, K.J., Harrison, L., Penny, W., 2003. Dynamic causal modelling. *NeuroImage* 19, 1273–1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Friston, K.J., Kahan, J., Biswal, B., Razi, A., 2014. A DCM for resting state fMRI. *NeuroImage* 94, 396–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.009>
- Friston, K.J., Penny, W., 2003. Posterior probability maps and SPMs. *NeuroImage* 19, 1240–1249. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00144-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00144-7)

- Gazzaniga, M.S., 2009. Cognitive neuroscience: the biology of the mind, 3rd ed. ed. W.W. Norton, New York.
- Grefkes, C., Eickhoff, S.B., Nowak, D.A., Dafotakis, M., Fink, G.R., 2008. Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *Neuroimage* 41, 1382–1394. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.048>
- Groenewegen, H.J., 2003. The Basal Ganglia and Motor Control. *Neural Plasticity* 10, 107–120. <https://doi.org/10.1155/NP.2003.107>
- Han, H., Glenn, A.L., 2017. Evaluating Methods of Correcting for Multiple Comparisons Implemented in SPM12 in Social Neuroscience fMRI Studies: An Example from Moral Psychology. *Soc Neurosci.* <https://doi.org/10.1080/17470919.2017.1324521>
- Hari, R., Karhu, J., Hämäläinen, M., Knuutila, J., Salonen, O., Sams, M., Vilkman, V., 1993. Functional Organization of the Human First and Second Somatosensory Cortices: a Neuromagnetic Study. *European Journal of Neuroscience* 5, 724–734. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00536.x>
- Havlicek, M., Roebroeck, A., Friston, K.J., Gardumi, A., Ivanov, D., Uludag, K., 2017. On the importance of modeling fMRI transients when estimating effective connectivity: A dynamic causal modeling study using ASL data. *Neuroimage* 155, 217–233. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.017>
- Herrero, M.-T., Barcia, C., Navarro, J.M., 2002. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 18, 386–404. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0604-1>
- Herrmann, M.J., Ehlis, A.-C., Muehlberger, A., Fallgatter, A.J., 2005. Source localization of early stages of face processing. *Brain Topogr* 18, 77–85. <https://doi.org/10.1007/s10548-005-0277-7>
- Honey, C.J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J.P., Meuli, R., Hagmann, P., 2009. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 2035–2040. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811168106>
- Hoshi, E., Tanji, J., 2004. Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution. *J. Neurophysiol.* 92, 3482–3499.

<https://doi.org/10.1152/jn.00547.2004>

Hsu, N.S., Kraemer, D.J.M., Oliver, R.T., Schlichting, M.L., Thompson-Schill, S.L., 2011. Color, context, and cognitive style: variations in color knowledge retrieval as a function of task and subject variables. *J Cogn Neurosci* 23, 2544–2557. <https://doi.org/10.1162/jocn.2011.21619>

Hu, Z., Ni, P., Wan, Q., Zhang, Y., Shi, P., Lin, Q., 2016. Influence of Resting Venous Blood Volume Fraction on Dynamic Causal Modeling and System Identifiability. *Sci Rep* 6. <https://doi.org/10.1038/srep29426>

Immisch, I., Waldvogel, D., van Gelderen, P., Hallett, M., 2001. The role of the medial wall and its anatomical variations for bimanual antiphase and in-phase movements. *Neuroimage* 14, 674–684. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0856>

Jenkins, I.H., Jahanshahi, M., Jueptner, M., Passingham, R.E., Brooks, D.J., 2000. Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123 (Pt 6), 1216–1228.

Johansen-Berg, H., Rushworth, M.F.S., 2009. Using diffusion imaging to study human connectional anatomy. *Annu. Rev. Neurosci.* 32, 75–94. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135735>

Kandel, E.R., 2012. *Principles of neural science*, 5th ed. ed. McGraw-Hill, New York.

Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M.M., 1997. The Fusiform Face Area: A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception. *J. Neurosci.* 17, 4302–4311.

Karnath, H.-O., 2012. *Kognitive Neurowissenschaften*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Kass, R.E., Raftery, A.E., 1995. Bayes Factors. *Journal of the American Statistical Association* 90, 773–795. <https://doi.org/10.1080/01621459.1995.10476572>

Kiebel, S.J., David, O., Friston, K.J., 2006. Dynamic causal modelling of evoked responses in EEG/MEG with lead field parameterization. *Neuroimage* 30, 1273–1284. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.055>

Kiebel, S.J., Garrido, M.I., Moran, R., Chen, C.-C., Friston, K.J., 2009. Dynamic causal modeling for EEG and MEG. *Hum Brain Mapp* 30, 1866–1876. <https://doi.org/10.1002/hbm.20775>

- Kiebel, S.J., Klöppel, S., Weiskopf, N., Friston, K.J., 2007. Dynamic causal modeling: a generative model of slice timing in fMRI. *Neuroimage* 34, 1487–1496. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.026>
- Lauterbur, P.C., 1989. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 3–6.
- Lee, L., Friston, K., Horwitz, B., 2006. Large-scale neural models and dynamic causal modelling. *Neuroimage* 30, 1243–1254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.007>
- Li, B., Daunizeau, J., Stephan, K.E., Penny, W., Hu, D., Friston, K., 2011. Generalised filtering and stochastic DCM for fMRI. *Neuroimage* 58, 442–457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.085>
- Lohmann, G., Erfurth, K., Müller, K., Turner, R., 2012. Critical comments on dynamic causal modelling. *Neuroimage* 59, 2322–2329. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.025>
- Loubinoux, I., Carel, C., Alary, F., Boulanouar, K., Viallard, G., Manelfe, C., Rascol, O., Celsis, P., Chollet, F., 2001. Within-session and between-session reproducibility of cerebral sensorimotor activation: a test–retest effect evidenced with functional magnetic resonance imaging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21, 592–607. <https://doi.org/10.1097/00004647-200105000-00014>
- Macar, F., Anton, J.-L., Bonnet, M., Vidal, F., 2004. Timing functions of the supplementary motor area: an event-related fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 21, 206–215. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.01.005>
- MacKay, D.J.C., 2003. Information theory, inference, and learning algorithms. Cambridge University Press, Cambridge, UK ; New York.
- Mansfield, P., Maudsley, A.A., 1977. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 50, 188–194.
- Marreiros, A.C., Kiebel, S.J., Friston, K.J., 2008. Dynamic causal modelling for fMRI: a two-state model. *Neuroimage* 39, 269–278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.019>
- McIntosh, A.R., 2000. Towards a network theory of cognition. *Neural Networks* 13, 861–870. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(00\)00059-9](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(00)00059-9)
- Mikl, M., Mareček, R., Hlušík, P., Pavlicová, M., Drastich, A., Chlebus, P.,

- Brázdil, M., Krupa, P., 2008. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magnetic Resonance Imaging* 26, 490–503. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.08.006>
- Mushiake, H., Inase, M., Tanji, J., 1991. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *Journal of Neurophysiology* 66, 705–718.
- Obata, T., Liu, T.T., Miller, K.L., Luh, W.M., Wong, E.C., Frank, L.R., Buxton, R.B., 2004. Discrepancies between BOLD and flow dynamics in primary and supplementary motor areas: application of the balloon model to the interpretation of BOLD transients. *Neuroimage* 21, 144–153.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Parker, G.J.M., Stephan, K.E., Barker, G.J., Rowe, J.B., MacManus, D.G., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Ciccarelli, O., Passingham, R.E., Spinks, R.L., Lemon, R.N., Turner, R., 2002. Initial demonstration of in vivo tracing of axonal projections in the macaque brain and comparison with the human brain using diffusion tensor imaging and fast marching tractography. *Neuroimage* 15, 797–809. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0994>
- Penny, W., Kiebel, S., Friston, K., 2003. Variational Bayesian inference for fMRI time series. *Neuroimage* 19, 727–741.
- Penny, W.D., 2012. Comparing Dynamic Causal Models using AIC, BIC and Free Energy. *NeuroImage* 59, 319–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.039>
- Penny, W.D., Stephan, K.E., Daunizeau, J., Rosa, M.J., Friston, K.J., Schofield, T.M., Leff, A.P., 2010. Comparing families of dynamic causal models. *PLoS Comput. Biol.* 6, e1000709. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000709>
- Penny, W.D., Stephan, K.E., Mechelli, A., Friston, K.J., 2004. Comparing dynamic causal models. *Neuroimage* 22, 1157–1172. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.026>
- Picard, N., Strick, P.L., 1996. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb. Cortex* 6, 342–353.
- Pollok, B., Südmeyer, M., Gross, J., Schnitzler, A., 2005. The oscillatory network

- of simple repetitive bimanual movements. *Cognitive Brain Research* 25, 300–311. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.06.004>
- Pool, E.-M., Rehme, A.K., Fink, G.R., Eickhoff, S.B., Grefkes, C., 2014. Handedness and effective connectivity of the motor system. *Neuroimage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.048>
- Pool, E.-M., Rehme, A.K., Fink, G.R., Eickhoff, S.B., Grefkes, C., 2013. Network dynamics engaged in the modulation of motor behavior in healthy subjects. *NeuroImage* 82, 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.123>
- Razi, A., Kahan, J., Rees, G., Friston, K.J., 2015. Construct validation of a DCM for resting state fMRI. *NeuroImage* 106, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.027>
- Reiser, M., Kuhn, F.-P., Debus, J., 2011. *Radiologie*. Thieme, Stuttgart.
- Riera, J.J., Watanabe, J., Kazuki, I., Naoki, M., Aubert, E., Ozaki, T., Kawashima, R., 2004. A state-space model of the hemodynamic approach: nonlinear filtering of BOLD signals. *Neuroimage* 21, 547–567. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.052>
- Rigoux, L., Stephan, K.E., Friston, K.J., Daunizeau, J., 2014. Bayesian model selection for group studies — Revisited. *NeuroImage* 84, 971–985. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.065>
- Rogers, B.P., Carew, J.D., Meyerand, M.E., 2004. Hemispheric asymmetry in supplementary motor area connectivity during unilateral finger movements. *NeuroImage* 22, 855–859. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.02.027>
- Rowe, J.B., Hughes, L.E., Barker, R.A., Owen, A.M., 2010. Dynamic causal modelling of effective connectivity from fMRI: Are results reproducible and sensitive to Parkinson's disease and its treatment? *NeuroImage* 52, 1015–1026. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.080>
- Schiepek, G., Aichhorn, W., 2011. *Neurobiologie der Psychotherapie: mit 32 Tab.* Schattauer, Stuttgart.
- Schneider, F., 2013. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer, Berlin.
- Schneider, F., Fink, G.R., 2007. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer Medizin, Heidelberg.

- Schubotz, R.I., von Cramon, D.Y., 2001. Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. *Cognitive Brain Research* 11, 97–112. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(00\)00069-0](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(00)00069-0)
- Schuyler, B., Ollinger, J.M., Oakes, T.R., Johnstone, T., Davidson, R.J., 2010. Dynamic Causal Modeling applied to fMRI data shows high reliability. *Neuroimage* 49, 603–611. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.015>
- Sharaev, M.G., Zavyalova, V.V., Ushakov, V.L., Kartashov, S.I., Velichkovsky, B.M., 2016. Effective Connectivity within the Default Mode Network: Dynamic Causal Modeling of Resting-State fMRI Data. *Front Hum Neurosci* 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00014>
- Smith, S.M., 2012. The future of FMRI connectivity. *NeuroImage* 62, 1257–1266. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.022>
- Smith, S.M., Miller, K.L., Salimi-Khorshidi, G., Webster, M., Beckmann, C.F., Nichols, T.E., Ramsey, J.D., Woolrich, M.W., 2011. Network modelling methods for FMRI. *Neuroimage* 54, 875–891. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.063>
- Stephan, K.E., Kasper, L., Harrison, L.M., Daunizeau, J., den Ouden, H.E.M., Breakspear, M., Friston, K.J., 2008. Nonlinear dynamic causal models for fMRI. *Neuroimage* 42, 649–662. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.262>
- Stephan, K.E., Penny, W.D., Daunizeau, J., Moran, R.J., Friston, K.J., 2009. Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage* 46, 1004–1017. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.025>
- Stephan, K.E., Penny, W.D., Moran, R.J., den Ouden, H.E.M., Daunizeau, J., Friston, K.J., 2010. Ten simple rules for dynamic causal modeling. *Neuroimage* 49, 3099–3109. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.015>
- Stephan, K.E., Weiskopf, N., Drysdale, P.M., Robinson, P.A., Friston, K.J., 2007. Comparing hemodynamic models with DCM. *Neuroimage* 38, 387–401. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.040>
- Thulborn, K.R., 2012. My starting point: The discovery of an NMR method for measuring blood oxygenation using the transverse relaxation time of blood water. *NeuroImage* 62, 589–593. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.070>

Thulborn, K.R., Waterton, J.C., Matthews, P.M., Radda, G.K., 1982. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim. Biophys. Acta* 714, 265–270.

Trepel, M., 2012. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion: [mit dem Plus im Web - Zugangscode im Buch]*. Urban & Fischer in Elsevier, München.

Wang, X., Han, Z., He, Y., Caramazza, A., Song, L., Bi, Y., 2013. Where color rests: Spontaneous brain activity of bilateral fusiform and lingual regions predicts object color knowledge performance. *NeuroImage* 76, 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.010>

Ward, J., 2017. *The student's guide to social neuroscience*.

Weinrich, M., Wise, S.P., 1982. The premotor cortex of the monkey. *J. Neurosci.* 2, 1329–1345.

Weishaupt, D., Köchli, V.D., Marincek, B., Froehlich, J.M., Nanz, D., Prüssmann, K.P., 2009. *Wie funktioniert MRI? eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer, Heidelberg.

Witelson, S.F., Kigar, D.L., 1992. Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: Bilateral differences in relation to handedness in men. *J. Comp. Neurol.* 323, 326–340. <https://doi.org/10.1002/cne.903230303>

Zeki, S., 1993. *A vision of the brain*. Blackwell Scientific Publications, Oxford ; Boston.

Zeki, S., Watson, J.D., Lueck, C.J., Friston, K.J., Kennard, C., Frackowiak, R.S., 1991. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J. Neurosci.* 11, 641–649.

AKADEMISCHE LEHRER_INNEN

Meine akademischen Lehrer_innen waren in Marburg Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, K. Becker, S. Becker, Bette, Bien, Czubayko, Daut, Engenhardt-Cabillic, Fuchs-Winkelmann, Fritz, Gress, Hertl, Hofmann, Hoyer, Jansen, Kann, Kircher, Kill, Klose, Koolman, Kruse, Lill, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, R. Müller, U. Müller, Neubauer, Nimsky, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Pagenstecher, Renz, del Rey, Richter, Rose, Rothmund, Ruchholtz, Sahmland, Seitz, Schäfer, Schieffer, Schratt, Sekundo, Steiniger, Thieme, Teymoortash, Vogelmeier, T. Wagner, U. Wagner, Waldmann, Weihe, Werner, Westermann und Zemlin.